



## **AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE n° 8672**

### **Acceptation des porteurs de mutations du gène *HFE* de l'hémochromatose comme donneurs de sang**

#### ***Acceptance of HFE haemochromatosis gene mutation carriers as blood donors***

9 janvier 2013

## **1. INTRODUCTION ET QUESTION**

Une polémique – impliquant aussi bien les patients et porteurs de la mutation de l'hémochromatose, les médecins traitants que les établissements de transfusion – subsiste depuis longtemps concernant l'acceptation ou non comme donneurs de sang des patients hémochromatosiques.

Actuellement, la plupart des établissements de transfusion refusent les patients hémochromatosiques comme donneurs de sang complet et de composants sanguins. En Belgique, cette exclusion s'effectue sur base de deux dispositions légales du 5 juillet 1994 concernant le sang et les dérivés sanguins d'origine humaine (modifiée par l'arrêté royal du 1<sup>er</sup> février 2005). Le prélèvement de sang et de dérivés sanguins, destinés à la transfusion, ne peut s'effectuer que chez des donneurs bénévoles non rémunérés. Les dons de sang provenant de patients hémochromatosiques ne satisfont (probablement) pas à ce principe de don désintéressé et bénévole puisqu'ils ont réalisés à des fins thérapeutiques. Le risque existe donc que le donneur taise certaines informations susceptibles de constituer une entrave au don potentiel de sang. Les critères d'exclusion des donneurs potentiels, tels que mentionnés à l'annexe de la loi précitée, comprennent également les affections métaboliques dont l'hémochromatose peut faire partie.

Dans un avis antérieur, le Conseil Supérieur de la Santé (CSH, 2004) a souligné l'importance fondamentale du caractère altruiste du don de sang, afin notamment de préserver la sécurité des composants sanguins. Une dérogation à ce principe, au bénéfice des patients hémochromatosiques, avait, à l'époque, été refusée.

Néanmoins, en guise de critique à l'égard de cette opinion, il a été souligné que l'exclusion des personnes hémochromatosiques entraîne la perte d'un groupe de donneurs réguliers, fidèles et de très bonne volonté. Il est important de noter, qu'une population de donneurs classiques comporte un certain nombre de personnes porteuses d'une mutation ayant trait à l'hémochromatose. En effet, la plupart des nouveaux donneurs de sang sont recrutés parmi de jeunes adultes, à un âge où une hémochromatose éventuelle n'est pas encore cliniquement apparente.

Par ailleurs, la qualité du sang des personnes hémochromatosiques n'a jamais été remise en cause de manière suffisante pour recourir à un dépistage génétique ou biologique, dans le but d'isoler les donneurs de sang présentant une hémochromatose préclinique non diagnostiquée.

La plus grande vigilance et le perfectionnement des outils diagnostiques utilisés dans le cadre de l'hémochromatose héréditaire entraînent un risque de perte croissante de donneurs en raison de ce diagnostic (Conry-Cantilena, 2001). On peut donc se demander si l'exclusion de toutes les personnes hémochromatosiques est encore défendable au vu des efforts importants à fournir en permanence afin de maintenir les réserves de sang à un niveau adéquat.

Dans certains pays (Norvège, Suède, Afrique du Sud, Canada, Australie), le sang de patients hémochromatosiques est utilisé à des fins transfusionnelles, sans qu'aucun effet secondaire en découlant n'ait pu y être mis en évidence chez les receveurs (Jeffrey & Adams, 1999). Plusieurs autres pays ont récemment adopté une attitude plus souple et/ou une approche nuancée à l'égard du don de sang provenant des personnes hémochromatosiques (FDA, 2001; UKBTS, 2005; NZBS, 2006; Nicholson, 2009; Danic & Bigey, 2009). Cette démarche est cependant conditionnée par un certain nombre de précautions dont un aperçu est donné dans l'ANNEXE 1.

Au vu de cette évolution, une révision de l'avis antérieur du CSS est souhaitable. Afin de permettre le don de sang issu de patients hémochromatosiques, la preuve doit être apportée que les composants provenant de ces donneurs sont aussi sûrs et efficaces que ceux utilisés actuellement en transfusion. Pour le reste, à quelles conditions les patients hémochromatosiques pourraient-ils être admis au don de sang de manière sûre? Comme mentionné plus haut déjà, il faut craindre qu'une acceptation sélective des donneurs hémochromatosiques en appliquant les critères de sélection habituels entraînera des risques en matière de sécurité parce que les donneurs potentiels pourraient être tentés d'omettre ou de minimiser des informations concernant des entraves éventuelles au don de sang.

Le présent rapport a pour objectif d'élaborer un avis *up-to-date*, sur base d'arguments scientifiques, concernant le refus/l'autorisation comme donneurs de personnes hémochromatosiques.

Nous répondons aux questions suivantes relatives à l'utilisation à des fins transfusionnelles des composants sanguins provenant de saignées chez les patients hémochromatosiques:

- le don de sang par une personne hémochromatosique comporte-t-il des risques pour le donneur lui-même?
- le don de sang par une personne hémochromatosique comporte-t-il des risques pour la sécurité des composants sanguins?
- si le don de sang par des personnes hémochromatosiques ne comporte pas de risque ou un risque acceptable, est-il dès lors souhaitable que ces personnes donnent leur sang?
- les personnes hémochromatosiques doivent-elles répondre à certaines exigences spécifiques pour être admises comme donneurs?
- des conditions organisationnelles particulières doivent-elles être remplies si le don de sang par des personnes hémochromatosiques est autorisé?

Nous vérifions également si l'avis est acceptable sur le plan éthique.

En Belgique, 39.088 saignées à visée thérapeutique ont eu lieu en 2009 (INAMI, 2009): 45 % au sein d'un service de médecine interne, 22 % en gastro-entérologie et 15 % dans les services de biologie clinique. 10 % sont effectués chez le médecin généraliste.

Afin de parvenir à une actualisation de l'avis, le problème a été soumis au groupe de travail « Sang et dérivés sanguins » au sein duquel l'expertise nécessaire est disponible.

## 2. AVIS

Pour les personnes chez lesquelles un diagnostic génétique d'une mutation *HFE* a été posé sans toutefois nécessiter de saignées thérapeutiques, il n'existe pas de conditions ou de restrictions particulières pour l'acceptation au don de sang. Ceci concerne en particulier les porteurs hétérozygotes d'une mutation du gène *HFE*, mais également des porteurs homozygotes ou des personnes présentant une mutation composite sans accumulation de fer (pénétrance variable de l'affection). Ces personnes ne doivent faire l'objet d'une discussion que dans la mesure où ils considèrent leur anomalie comme un motif (non altruiste) pour donner du sang.

Le sang de toutes les personnes atteintes d'hémochromatose héréditaire présentant ou ayant présenté une surcharge en fer (c.-à-d. y compris lors de la phase d'entretien) ne peut être utilisé à des fins transfusionnelles pour les raisons suivantes:

- Le caractère bénévole et altruiste du don de sang est difficile à garantir;
- En cas de lésions organiques, la contre-indication au don de sang est définitive;
- Lors du traitement de déplétion en fer, il existe
  - o une possibilité de dons plus nombreux durant une même fenêtre sérologique d'infections virales;
  - o un risque plus élevé de contamination bactérienne;
  - o un risque de toxicité du fer;
  - o une contradiction avec le principe du donneur en bonne santé;
- Même en phase d'entretien, on a décrit
  - o un risque plus élevé de contamination bactérienne;
  - o un risque de toxicité du fer;
  - o des perturbations de l'homéostasie d'autres ions métalliques;
- Il n'a, à ce jour, pas encore été établi que le sang prélevé chez des patients hémochromatosiques comporte un risque éventuel de contamination virale plus élevé;
- L'efficacité transfusionnelle des composants sanguins provenant de patients hémochromatosiques n'a pas encore été établie;
- Suite aux interactions retrouvées avec les macromolécules, l'influence de la présence de quantités non négligeables de biométaux et/ou de métaux lourds dans le plasma de patients hémochromatosiques risque de compromettre la robustesse de certains processus de validation biologique du don. La qualité des processus doit être assurée par des modalités opérationnelles appropriées dans les établissements de transfusion sanguine;
- Au-delà des perturbations de l'homéostasie du fer, l'étude de l'impact de dérégulations d'autres processus physiologiques en est encore à ses débuts;
- L'autorisation des patients hémochromatosiques comme donneur de sang entraînera un nombre considérable de problèmes pratiques et d'exigences opérationnelles, source potentielle d'erreur.

Suite à l'ensemble de ces constatations, le CSS est d'avis<sup>1</sup> que des recherches supplémentaires seront nécessaires en ce qui concerne la sensibilité aux infections et l'adéquation du sang prélevé chez des patients atteints d'hémochromatose non compliquée, même en cas de ferritine sérique normalisée, avant de permettre l'utilisation de leur sang en transfusion sanguine.

---

<sup>1</sup> Un membre du groupe de travail a adopté une position minoritaire pour une partie de la conclusion (voir point 3.3).

### 3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

#### Abréviations utilisées:

ADN = acide désoxyribonucléique; ALT = alanine aminotransférase; anti-HBc = anticorps contre l'antigène core du virus HBV; CMV = *cytomegalovirus*; HBsAg = antigène de surface du virus HBV; HBV = *hepatitis B virus*; HCV = *hepatitis C virus*; HEV = *hepatitis E virus*; HGV = *hepatitis G virus*; HFE = gène de l'hémochromatose type 1; HH = *hereditary haemochromatosis* (hémochromatose héréditaire); HIV = *human immunodeficiency virus*; HTLV = *human T-lymphotropic virus*; LPI = *labile plasma iron*; NAT = *nucleic acid testing*; NTBI = *non-transferrin-bound iron*; PCR = *polymerase chain reaction*; TTVI = *transfusion transmissible viral infections*.

#### 3.1 Méthodologie

L'avis constitue une révision de l'avis antérieur du CSS relatif à l'hémochromatose et au don de sang (CSH, 2004). Les arguments à la base du premier avis ont été réexaminés à la lumière des données les plus récentes de la littérature scientifique, de l'expérience pratique des établissements de transfusion et de l'opinion des experts. Les résultats ont été confrontés à la position des établissements de transfusion et des législateurs étrangers.

La revue de la littérature a été réalisée sur la base de listes de références des articles pertinents récemment parus dans les principales revues de transfusion clinique, y compris les articles disponibles *on-line* avant leur publication. Ces données ont été complétées par une recherche dans PubMed et Embase à l'aide des termes de recherche « *hemochromatosis* », « *haemochromatosis* », « *HFE* » et « *iron overload* ».

Keywords	MeSH terms*	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
haemochromatosis; hemochromatosis	hemochromatosis	hemochromatose	hémochromatose	Hämochromatose
iron overload	iron overload	ijzeroverbelasting	surcharge en fer	Eisenüberladung
blood donation	blood donation	bloedgeven	don de sang	Blutspende

\* MeSH (*Medical Subject Headings*): controlled vocabulary thesaurus for indexing articles for PubMed.

#### 3.2 Elaboration

Le présent document et les avis y afférents ne concernent que la forme classique (type 1) d'hémochromatose héréditaire. Cette affection génétique est due à des mutations du gène *HFE*.

#### L'avis de 2004

L'avis n° 8059 du CSS relatif à l'hémochromatose et au don de sang (CSH, 2004) était formulé comme suit: « *La loi de 1994 confirme explicitement le principe du caractère bénévole et non rémunéré du don de sang. Un don de sang doit être totalement désintéressé. Les intentions altruistes des donneurs qui donnent bénévolement et sans rémunération leur sang sont fondamentales pour un approvisionnement sûr en sang dans notre pays. Les patients atteints d'hémochromatose, chez qui du sang doit être prélevé pour des raisons thérapeutiques, ne sont par conséquent pas des donneurs bénévoles et ne satisfont donc pas aux conditions posées. Une dérogation, même pour d'autres raisons, n'est dès lors pas possible* ».

Outre ce refus général basé sur le principe du don bénévole et altruiste de sang, les arguments concrets suivants ont également été avancés contre ce don:

- durant la première phase du traitement, du sang est prélevé jusqu'à deux fois par semaine. Un patient hémochromatosique porteur d'une infection virale récente peut donc avoir donné plusieurs unités de sang durant la fenêtre sérologique et avoir par conséquent contaminé différents receveurs;
- le sang à forte teneur en fer, tel que prélevé durant la première phase du traitement, ne convient pas pour être administré à des patients présentant un besoin chronique de transfusion (risque de surcharge secondaire en fer);
- les critères d'exclusion du don de sang tels qu'hépatite, affection hépatique, cirrhose, diabète et cancer hépatocellulaire se rencontrent plus fréquemment chez les patients hémochromatosiques;
- les patients hémochromatosiques présentent un risque plus élevé de bactériémie due à des bactéries sidérophiles telles que *Yersinia enterocolitica* et *Vibrio vulnificus*;
- une étude a montré une prévalence plus élevée de marqueurs de l'hépatite B chez les patients hémochromatosiques par rapport au groupe contrôle.

En outre, on a considéré que, du point de vue de la réserve de sang, aucune nécessité impérieuse n'existait pour modifier les critères de sélection et élargir le pool de donneurs aux patients hémochromatosiques.

L'option de permettre aux établissements de transfusion de réaliser des saignées thérapeutiques non à charge du patient a été rejetée car cela aurait signifié que du sang serait prélevé fréquemment chez des personnes à risque et détruit par la suite.

### **3.2.1. Hémochromatose héréditaire: polymorphisme génétique et relation avec les symptômes cliniques**

L'hémochromatose héréditaire (HH) est l'une des affections congénitales les plus fréquentes parmi les personnes originaires d'Europe du Nord (Fix & Kowdley, 2007). Cette maladie est due à une production inappropriée de l'hormone régulatrice du fer, l'hepcidine, ce qui entraîne une absorption de quantités anormalement élevées de fer par l'intestin (Andrews, 2012). Puisque le corps n'a pas de mécanisme d'excrétion active du fer, l'excès de fer s'accumule dans les organes et tissus et peut y atteindre des concentrations toxiques entraînant des effets nocifs pour les organes.

Le foie, les organes endocriniens, les articulations et le cœur peuvent tout particulièrement être atteints, les principales complications tardives étant une cirrhose du foie, un diabète sucré et une cardiomyopathie. Il s'agit d'un processus lent de sorte que l'hémochromatose peut, sur le plan clinique, passer très longtemps inaperçue et que les symptômes ne sont généralement constatés qu'après l'âge de 50 ans. Les symptômes rhumatologiques (Guggenbuhl et al., 2011; Carroll et al., 2011) apparaissent parmi les premiers.

L'hémochromatose héréditaire est une affection autosomique récessive dont la forme classique — également appelée hémochromatose de type 1 (Van Steenberg, 2008) — est due à une mutation du gène *HFE*. La mutation la plus importante sur le plan clinique se situe au niveau de la position 282 de la protéine *HFE* (p.Cys282Tyr ou C282Y). Une deuxième mutation classique de l'hémochromatose (p.His63Asp ou H63D) peut entraîner, en combinaison avec C282Y (hétérozygotie composite), différents niveaux de taux de fer anormaux et parfois une surcharge en fer (Jackson et al., 2001).

Environ 0,4 % de la population d'Europe du Nord et occidentale est homozygote pour C282Y, tandis qu'environ 2 % est porteuse du génotype composite H63D/C282Y (Hanson et al., 2001; EASL, 2010). Ces pourcentages augmentent en raison de la forte prévalence (0,5 – 1 %) dans certains pays ou certaines régions (Irlande, Scandinavie, Danemark, Bretagne) mais est plus faible en dehors de ceux-ci. Ainsi, chez nos voisins, Pays-Bas, Allemagne et France (sauf Bretagne), seulement 0,1 % en moyenne de la population est homozygote et la mutation est encore moins fréquente dans le sud de l'Europe. Les génotypes *HFE* sont pratiquement inexistantes chez les personnes non originaires d'Europe. Le polymorphisme H63D montre moins de variation géographique, avec 2 % de la population d'Europe porteuse du génotype homozygote (EASL, 2010).

La prévalence de la maladie au sein des groupes démographiques les plus concernés est estimée à 5 pour 1.000 personnes (Edwards et al., 1988; Tan et al., 1999). Les porteurs hétérozygotes d'une mutation du gène *HFE* présentent en moyenne un taux d'hémoglobine légèrement accru par rapport aux personnes ne possédant pas cette mutation et sont moins sensibles à la déficience en fer. Ils ne présentent néanmoins jamais de surcharge en fer (Allen et al., 2008). Pour les porteurs hétérozygotes il n'existe donc aucune condition ou restriction particulière en matière de don de sang. En effet, la boucle de rétroaction *via* l'hepcidine est suffisamment fonctionnelle chez tous les porteurs hétérozygotes de ces mutations et empêche l'absorption excessive de fer au niveau de l'intestin. De ce fait, seuls les homozygotes pour C282Y et les personnes porteuses du génotype composite peuvent développer une hémochromatose clinique (Clark et al., 2010). 80 à 85 % des patients présentant une surcharge en fer cliniquement significative sont homozygotes pour C282Y (Van Vlierberghe et al., 2000; Hanson et al., 2001; EASL, 2010) alors qu'environ 5 % des patients hémochromatosiques présentent une hétérozygotie composite H63D/C282Y. Une surcharge en fer avérée en l'absence d'une homozygotie pour C282Y ou du génotype composite H63D/C282Y peut être le signe potentiel d'autres formes (héréditaires ou non) de l'hémochromatose.

Bien que les homozygotes C282Y présentent souvent des taux de fer élevés (pénétrance biochimique élevée), une maladie par surcharge en fer ne se développera effectivement que chez une petite proportion d'entre eux (pénétrance clinique peu élevée) (Whitlock et al., 2006; Bacon & Britton, 2008; Clark et al., 2010; EASL, 2010). La pénétrance clinique atteint environ 28 % chez les hommes contre 1 % chez les femmes (Allen et al., 2008).

Un traitement est indiqué lorsque l'on constate une augmentation de la ferritine sérique et consiste dans un premier temps (phase d'induction) en saignées hebdomadaires ou bihebdomadaires d'environ 450 mL de sang jusqu'à ce que la teneur en ferritine sérique soit ramenée à 20 – 50 µg/L (Adams & Barton, 2007). Cette phase de déplétion intensive dure entre 6 et 24 mois, ou plus longtemps en cas de surcharge en fer plus grave (Poullin & Lefèvre, 2011). Ensuite, un traitement d'entretien à vie est généralement instauré avec de deux à quatre prélèvements de sang par an afin de maintenir le taux de ferritine inférieur à 50 ou 100 µg/L (Bolan et al., 2001; HAS, 2005; Swinkels et al., 2009; EASL, 2010). La fréquence exacte des phlébotomies durant le traitement d'entretien varie fortement et est plus élevée chez l'homme — exceptionnellement jusqu'à 8 par an — que chez la femme. La déplétion par déféroxamine ou chélateurs du fer oraux peut constituer une alternative aux saignées dans certaines situations spécifiques (Swinkels et al., 2009; Camaschella & Hoffbrand, 2011).

Le nombre de porteurs de mutations *HFE* ne présentant jamais d'accumulation de fer peut être estimé à 1 million soit environ 10 % de la population belge (Van Vlierberghe et al., 1999). Quant à la prévalence exacte de l'HH au sein de la population belge, elle n'a — jusqu'à présent — jamais été déterminée (EASL, 2010) pas plus que les différences régionales dues à la densité relative des groupes de population d'origine européenne mais on peut s'attendre à une prévalence de l'ordre de 0,1 % d'homozygotes C282Y/C282Y.

Le nombre d'habitants en Belgique (voir Tableau 1) permet d'estimer, pour les prévalences précitées, qu'environ 217.000 personnes présentent une homozygotie H63D, environ 48.500 personnes une hétérozygotie composite H63D/C282Y et environ 10.900 une homozygotie C282Y.

**Tableau 1.** Données démographiques belges (INS, 2010) et estimation du nombre de porteurs homozygotes ou hétérozygotes composites pour H63D ou C282Y et du nombre de patients hémochromatosiques.

Sexe	Nombre d'habitants					
	Total	Avec homozygotie pour H63D	Avec hétérozygotie composite H63D/C282Y*	Avec homozygotie pour C282Y	Avec H63D/C282Y et surcharge en fer symptomatique	Avec C282Y/C282Y et surcharge en fer symptomatique
<b>Hommes</b>	5.312.221	106.244	23.746	5.312	24	<b>1.487</b>
<b>Femmes</b>	5.527.684	110.554	24.708	5.527	2 <sup>Δ</sup>	<b>55</b>

\* Calculé à partir des prévalences de H63D et C282Y en considérant une population en équilibre Hardy-Weinberg.

<sup>Δ</sup> Parmi les 49 patients avec hétérozygotie composite suivis par D. Walkden (*pers. comm.*), seules 4 femmes (8,2 %) ont dû être soumises à des saignées thérapeutiques.

Partant de la pénétrance clinique de 28 %, 1.487 patients masculins souffriraient de surcharge en fer symptomatique liée à l'homozygotie C282Y du gène *HFE*, tandis que chez les femmes, 55 (1 %) présenteraient une surcharge en fer. La pénétrance clinique est extrêmement faible chez les hétérozygotes composites H63D/C282Y (environ 0,1 % selon Allen et al., 2008). Ainsi, en Belgique, un peu plus de 1.500 patients à HH sont actuellement soumis à des saignées thérapeutiques.

Des observations récentes (Allen et al., 2010) étayaient la prévalence de symptômes associés quand les concentrations de ferritine sérique restent à la fois normales et modérément élevées (< 1.000 µg/L) à un âge où on s'attend à ce que la maladie se soit développée. Pour des concentrations < 1.000 µg/L, la prévalence de symptômes associés n'est pas plus élevée chez les homozygotes C282Y du gène *HFE* que chez les personnes non porteuses de mutations. Dans cette étude 36 % des hommes et 5 % des femmes avec homozygotie pour C282Y avaient un taux de ferritine élevé. Nous pouvons par conséquent estimer que dans un proche avenir 425 hommes et 221 femmes belges sont susceptibles de nécessiter eux aussi un traitement dont l'objectif est d'appauvrir en fer non seulement le foie mais également les organes extra-hépatiques afin de minimiser les risques de l'hémochromatose.

Dans cette révision de l'avis, les porteurs des mutations *HFE* ne présentant pas de surcharge en fer pathologique ne doivent faire l'objet d'une discussion que dans la mesure où ils considèrent erronément leur anomalie comme un motif (non altruiste) pour donner du sang: si ces personnes estiment qu'il est bon pour leur santé de donner du sang, l'anamnèse risque d'être peu fiable. Il est donc important que les médecins généralistes et les médecins-préleveurs fournissent une information correcte.

Les personnes atteintes d'hémochromatose héréditaire susceptibles de nécessiter un traitement sont les homozygotes pour C282Y ou les hétérozygotes composites H63D/C282Y présentant des concentrations de ferritine sérique > 1.000 µg/L.

Chez les personnes pour lesquelles le diagnostic génétique d'une mutation *HFE* a été posé sans toutefois nécessiter de saignées thérapeutiques, il n'existe pas de conditions particulières pour l'acceptation au don de sang.

### 3.2.2. Fiabilité des patients hémochromatosiques en tant que donneur

Les patients hémochromatosiques tirent eux-mêmes profit de leur don de sang. Celui-ci fait d'ailleurs partie du traitement de leur maladie. Dans une étude américaine, 46 % des donneurs hémochromatosiques déclaraient qu'il s'agissait là de leur principale motivation à donner du sang (Sanchez et al., 2001). Si les saignées ne peuvent se faire sous forme de don de sang dans un établissement de transfusion, elles devront être réalisées à l'hôpital ce qui tant financièrement que socialement parlant est moins attrayant. L'impact de l'avantage financier ressort p. ex. de la constatation que la proportion de patients à HH américains qui fait effectuer ses saignées dans un établissement de transfusion est significativement plus élevée dans le groupe de patients ne possédant pas de sécurité sociale (McDonnell et al., 1999).

Lors d'une enquête auprès de patients hémochromatosiques, 0,5 % des personnes interrogées avouaient que, dans le cadre de leur traitement d'entretien, elles avaient été donneurs de sang sans informer de leur maladie (McDonnell et al., 1999). Le motif purement altruiste du don de sang — qui constitue un élément important de la sécurité du sang provenant de donneurs volontaires désintéressés (MacPherson, 1998) — peut, par conséquent, être supplanté par des motifs moins nobles où l'intérêt personnel du donneur prend le pas sur la sécurité du receveur.

La possibilité d'une saignée thérapeutique gratuite peut représenter une raison pour les patients à HH de passer leur affection sous silence et de ne pas signaler lors de l'anamnèse du donneur les facteurs de risque qui pourraient constituer un obstacle au don de sang (CSH, 2004). Ce risque persiste si la politique consiste à accepter les patients à HH en fonction des critères de sélection habituels pour les donneurs de sang. Les expériences pratiques qui confirment ce risque théorique sont principalement anecdotiques et les données publiées à ce sujet sont rares. Un seul rapport concernant 130 donneurs ayant libre accès à la saignée indépendamment d'une éventuelle inaptitude au don de sang allogénique mentionne que 4 d'entre eux (3 %) ont en outre signalé un comportement à risque qu'ils avaient eu précédemment lorsque l'acceptation pour les saignées était déterminée par les conditions du don de sang (Leitman et al., 2003).

Dans une large enquête écrite anonyme auprès des donneurs de sang, Sanchez et al. (2001) ont d'autre part constaté que des facteurs de risque de TTVI (*transfusion transmissible viral infections*) non mentionnés n'apparaissaient pas plus fréquemment chez les patients à HH que chez les donneurs sans problème de santé (respectivement 2,0 % et 3,1 %). Il faut noter toutefois que les donneurs à HH avaient souvent tu leur maladie afin de pouvoir donner du sang!

En outre, les patients à HH bénéficient d'un autre avantage financier en étant acceptés comme donneur de sang. Par principe, les dons de sang sont prélevés chez des donneurs sains. Les patients qui craignent de ne pouvoir contracter une assurance vie (Delatycki et al., 2002) et d'autres assurances (CSH, 2012), un emprunt ou une embauche après être diagnostiqué comme malades risquent de passer d'éventuelles contre-indications au don de sang sous silence afin d'atteindre le statut de donneur.

La fiabilité des patients hémochromatosiques en qualité de donneurs de sang peut être compromise par la possibilité d'obtenir une saignée thérapeutique non à charge du patient. Ceci peut constituer une raison pour taire des facteurs de risque susceptibles de constituer un obstacle au don de sang.



### 3.2.3. Aspects éthiques du don de sang par les patients hémochromatosiques

Les patients hémochromatosiques sont poussés à ne pas signaler leur diagnostic à cause de la discrimination ou stigmatisation au niveau des assurances, de l'embauche, de l'adoption, des possibilités d'éducation ou des relations familiales (Barash, 2000). Par ailleurs, l'exclusion des patients à HH comme donneurs est vécu par ces derniers comme un obstacle à la possibilité d'apporter une aide de manière altruiste. Ce qui est d'autant plus difficile à accepter par les patients à HH qui étaient déjà donneurs avant que le diagnostic ne soit posé. Le « gaspillage » de leur sang peut constituer une irritation supplémentaire et représenter potentiellement une raison suffisante pour passer leur affection sous silence (Brissot et al., 2011).

Bien que le don de sang par des patients hémochromatosiques ne soit pas complètement altruiste en raison du bénéfice pour la santé (CSH, 2004) et puisse, de ce fait, être considéré comme moralement moins recevable par rapport à un don purement désintéressé (SANQUIN, 2005), il peut néanmoins être considéré comme acceptable sur le plan éthique et social selon Pennings (2005).

Cet auteur avance que le caractère altruiste du don de sang par les patients à HH peut être sauvegardé en éliminant ses avantages:

1. l'avantage financier: p.ex. en rendant toute saignée thérapeutique non à charge du patient (Grindon, 1993);

2. l'avantage pour la santé: en séparant la saignée (non altruiste) du don de sang (altruiste).

Après la saignée, le patient peut décider librement si son sang peut être utilisé à des fins transfusionnelles; cela fait de lui un donneur volontaire altruiste. Selon le même auteur (Pennings, 2005), le don de sang par des patients hémochromatosiques ne serait pas non plus ressenti comme démotivant pour les autres donneurs volontaires.

Un autre enjeu éthique concerne l'inégalité d'accès aux soins et/ou des inégalités dans la prise en charge des malades. En fait, si l'acceptation des patients hémochromatosiques comme donneurs de sang diffère en fonction des juridictions, un phénomène de « tourisme médical » peut se développer (CHS, 2012b). Il est donc souhaitable que les différents établissements de transfusion du pays adoptent une même attitude à l'égard des patients hémochromatosiques.

Le caractère altruiste du don de sang chez le patient hémochromatosique peut être préservé en séparant les saignées à visée thérapeutique du don de sang, ainsi qu'en éliminant les avantages financiers. Une harmonisation de l'accès aux soins et de la prise en charge des malades est également à considérer.

### 3.2.4. Le don de sang par une personne hémochromatosique comporte-t-il des risques pour le donneur lui-même?

Les critères d'exclusion tels que mentionnés à l'annexe de la loi du 5 juillet 1994 concernant le sang et les dérivés sanguins d'origine humaine (modifiée par l'arrêté royal du 1<sup>er</sup> février 2005) applicables à l'hémochromatose — affections métaboliques, maladies chroniques — visent la protection des donneurs. Nous nous demandons toutefois si une HH sans complication ni atteinte apparente d'un organe constitue un risque réel pour le donneur.

Par la nature même de leur affection, les patients à HH en tant que donneurs courent moins de risque de développer une déficience en fer qu'un donneur ordinaire (Barton et al., 2001; Røsvik et al., 2010). L'absorption plus importante de fer fait en sorte qu'en cas de fréquence normale de don, les réserves de fer soient systématiquement complétées pour atteindre leur niveau pré-don.

Une étude récente (Mast et al., 2011) a cependant démontré que l'effet protecteur des mutations *HFE* contre le développement d'une anémie en cas de dons fréquents de sang concerne principalement les valeurs initiales plus élevées en hémoglobine et le statut en fer. En cas de dons de sang répétés, les valeurs mesurées en hémoglobine et en fer montrent une évolution parallèle chez les personnes présentant ou non des mutations *HFE*. Contrairement à ce à quoi on peut s'attendre, si l'hémochromatose pouvait offrir une protection totale contre une déficience en fer à la suite du don de sang, la présence de mutations *HFE* dans la population d'étude des donneurs de longue durée et fréquents n'était en général pas plus élevée que chez les nouveaux donneurs. Dans la même optique, Adams & Barton (2010) rapportent des cas de patients présentant une carence en fer symptomatique et une anémie après avoir fait un don de sang à des fins transfusionnelles, sans avoir dévoilé leur diagnostic de l'hémochromatose et sans avoir fait contrôler la ferritine sérique par leurs médecins.

D'autre part, Adams & Barton (2010) ont également rencontré des patients avec une accumulation de fer incontrôlée chez les personnes atteintes d'HH qui, en guise d'auto-traitement, donnent leur sang sans mentionner leur diagnostic — par exemple par crainte d'être refusées. En effet, après chaque saignée la baisse en fer qui s'en suit va renforcer l'état sous-jacent faible en hepcidine et perpétuer ainsi l'absorption excessive de fer par l'intestin (Piperno et al., 2007; van Dijk et al., 2008).

Les saignées réalisées chez des patients à HH qui ne satisfont pas aux critères de sécurité des donneurs dans le cadre du don de sang — en raison d'affections organiques ou d'autres problèmes médicaux, pouvant résulter ou non d'une accumulation de fer — constituent par définition un risque et nécessitent un encadrement qui, en cas de problèmes, peut offrir les soins nécessaires.

Rien ne permet de dire que les patients hémochromatosiques qui satisfont aux critères de sélection habituels du don de sang sont exposés à un risque plus élevé lors du don que le donneur normal.

Néanmoins, l'évolution de leur surcharge en fer doit faire l'objet d'un suivi tant sur le plan clinique que biologique. Pour éviter le risque que le patient ne soit plus correctement suivi, il convient de mettre en œuvre un plan de soins intégrés pour la prise en charge de celui-ci.

### **3.2.5. Le don de sang par une personne hémochromatosique comporte-t-il des risques pour la sécurité microbiologique des composants sanguins prélevés?**

La surcharge en fer accompagnant l'hémochromatose a des implications variables en ce qui concerne la sensibilité aux infections.

En effet, l'hémochromatose de type 1 implique une accumulation de fer préférentielle au niveau des cellules parenchymateuses mais une perte de fer du système réticulo-endothélial (Cairo et al., 1997; Knutson & Wessling-Resnick, 2003; Jacolot et al., 2010). Cette carence en fer dans les macrophages s'avère être une entrave à la croissance de nombreux organismes intracellulaires (Paradkar et al., 2008). Parmi ces organismes figurent des bactéries connues pour être transmissibles par transfusion *Coxiella burnetii*, *Chlamydia pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis* (Moalem et al. 2004).

Par contre, la présence d'une surcharge en fer compromet la capacité des phagocytes à détruire les micro-organismes et de nombreux micro-organismes pathogènes ont développé à leur tour des stratégies d'accumulation de fer, augmentant leur virulence (Bullen et al., 1999). La captation de fer à partir des glycoprotéines plasmatiques à haute affinité pour le fer a été observée pour de nombreux protozoaires, champignons, bactéries et virus (Khan et al., 2007; Johnson & Wessling-Resnick, 2012).

L'association de l'hémochromatose avec certaines infections a été bien décrite. Ainsi, Khan et al. (2007) avaient recensé 16 micro-organismes pathogènes causant des infections virales, bactériennes ou mycosiques, dont la moitié avec issue fatale. De nouvelles associations avec d'autres micro-organismes continuent d'ailleurs d'être rapportées (Vetter et al., 2010; CDC, 2011; Church et al., 2011; Galan et al., 2011; Greaves et al., 2012; Siegel et al., 2012).

### **3.2.5.1. Infections virales**

Les données relatives aux infections virales sont contradictoires. Une étude française (Deugnier et al., 1991) a constaté une prévalence significativement plus élevée des marqueurs de l'hépatite B (principalement de anti-HBc) chez 272 patients hémochromatosiques par rapport à la population de donneurs en général. Ceci concorde avec des études précédentes qui avaient suggéré un lien entre la surcharge en fer dans les hépatocytes et une sensibilité à l'égard d'une infection HBV (Lustbader et al., 1983; Senba et al., 1985; Zhou et al., 1987). On n'en trouve l'explication ni dans les hospitalisations antérieures au contrôle sérologique, ni dans le comportement sexuel, ni dans la toxicomanie, ni dans les séjours en pays d'endémie (sauf pour l'anti-HBc). Une autre étude française (Jouanolle et al., 1991) a constaté une prévalence 6 fois plus élevée des marqueurs de l'hépatite C (anti-HCV) chez 137 patients hémochromatosiques par rapport à une population témoin appariée. Dans tous ces cas cependant, l'explication en est trouvée dans un antécédent chirurgical orthopédique avec transfusion sanguine.

Une importante étude d'observation auprès de 52.650 donneurs américains a constaté d'autre part que la séroprévalence des infections transmissibles par transfusion (HBsAg, anti-HBc, HCV, HTLV, syphilis) et la prévalence de valeurs de l'ALT perturbées n'étaient pas plus élevées chez 197 donneurs hémochromatosiques que chez 50.079 donneurs exempts d'hémochromatose (Sanchez et al., 2001). Toutefois, leur comparaison des prévalences est faussée étant donné que les donneurs de sang sont généralement plus jeunes que les patients atteints d'hémochromatose et parce que la proportion d'hommes est significativement plus élevée parmi ces derniers. Les auteurs ne peuvent non plus éliminer les biais de sélection observés lors de l'analyse des questionnaires.

Leitman et al. (2003) n'ont pas trouvé de séroconversion pour les infections transmissibles par transfusion chez 130 personnes hémochromatosiques — dont 76 % homozygotes pour C282Y — ayant donné du sang 1.402 fois sur une période de 27 mois. Au vu de la très faible fréquence de base de séroconversion, cette observation n'est toutefois pas concluante.

Un facteur de risque clair concernant les TTVI durant la phase de déplétion intensive est la fréquence élevée des prélèvements, jusqu'à deux fois par semaine. Un patient hémochromatosique peut donc donner plusieurs unités de sang durant la fenêtre sérologique d'une infection virale récemment acquise et par conséquent contaminer non pas un mais plusieurs receveurs (CSH, 2004). Greaves et al. (2012) suggèrent l'existence d'une relation directe entre une surcharge en fer et la charge virale du virus HIV chez les personnes infectées par le HIV. En effet, il a été montré que les virus CMV et HIV régulent l'expression de la protéine *HFE* à la baisse afin d'accéder au réservoir de fer intracellulaire (Drakesmith et al., 2003; Vahdati-Ben Arieh et al., 2003).

D'autre part, le fait que les donneurs à HH sont des donneurs réguliers peut contribuer à la sécurité de leurs dons de sang (AABB, 2002).

Il convient de noter que les recherches menées chez les donneurs de sang n'incluaient pas les autres virus répertoriés par Khan et al. (2007) et plus récemment par Vetter et al. (2010) et Siegel et al. (2012): à savoir CMV, parvovirus B19, HEV, HGV, HPV. La plupart des cas cliniques relatés ont été observés chez des patients présentant une maladie avancée.

Une plus grande certitude concernant la sécurité virale du sang des personnes à HH, destiné à la transfusion, ne peut être obtenue que grâce à la réalisation d'études prospectives qui, vu la très faible incidence de TTVI, seront très larges et donc difficilement réalisables.

### 3.2.5.2. Infections bactériennes

L'hémochromatose avec surcharge en fer s'accompagne d'une sensibilité accrue à l'égard de certaines infections bactériennes, en partie à cause de l'augmentation de la virulence des bactéries sidérophiles (CSH, 2004), et d'autre part en raison de la dépression des défenses immunitaires (Moura et al., 1998; Walker & Walker, 2000; Ashrafian, 2003). L'hormone régulatrice du fer, l'hepcidine, joue un rôle central dans ce contexte (Ashrafian, 2003; Ganz, 2011).

Il existe plusieurs *case reports* de patients hémochromatosiques présentant une septicémie à bactéries sidérophiles telles que *Escherichia coli* (Christopher, 1985; Corke et al., 1995), *Vibrio cholerae* non-O1 (Fernández et al., 2000), *Vibrio vulnificus* (Blake et al., 1979; Murphy, 1987; Klontz et al., 1988; Tefany et al., 1990; Gerhard et al., 2001; Barton & Acton, 2009) et *Yersinia enterocolitica* (Abbott et al., 1986; Cauchie et al., 1987; Nouel et al., 1991; Crosbie et al., 2005). Une association claire a également été constatée entre l'hémochromatose et le développement d'abcès hépatiques à *Yersinia enterocolitica*: 64 % des 45 cas rapportés ont été enregistrés chez des patients à HH (Bergmann et al., 2001). Torp-Pedersen et al. (2012) ont décrit, chez une patiente hémochromatosique, une infection à *Vibrio cholerae* non-O1 à la suite d'un contact avec l'eau de la mer baltique durant l'été, et ayant entraîné un abcès intracérébral. Tous ces rapports confirment la sévérité de ces infections chez les patients ayant une surcharge en fer. La fréquence de ces infections bactériennes chez les patients hémochromatosiques n'est, elle, pas rapportée.

En raison de la plus grande sensibilité des patients à HH à l'égard des infections à *V. vulnificus*, il leur est déconseillé de consommer des crustacés crus (Bacon et al., 2011). Il n'existe toutefois pas de rapport d'incidents transfusionnels dus à *V. vulnificus*.

*Yersinia enterocolitica* est par contre connue comme étant un germe transmissible par transfusion, susceptible notamment, après transfusion de concentrés érythrocytaires contaminés, de provoquer un état septique post-transfusionnel fatal (CDC, 1997).

Une revue récente et détaillée de la littérature concernant 55 cas publiés de transmission d'une infection à *Y. enterocolitica* (Guinet et al., 2011) par transfusion ne permet, ni de confirmer, ni d'infirmer une relation avec une hémochromatose chez les donneurs. A vrai dire, en examinant la description des cas, les auteurs n'ont pas trouvé de mention explicite sur le statut sidéremique des donneurs ou des receveurs (F. Guinet, *pers. comm.*). Uniquement dans un cas il est précisé qu'il n'y a pas d'histoire familiale d'hémochromatose chez le donneur. Un cas supplémentaire vient d'être publié par Boyer et al. (2012).

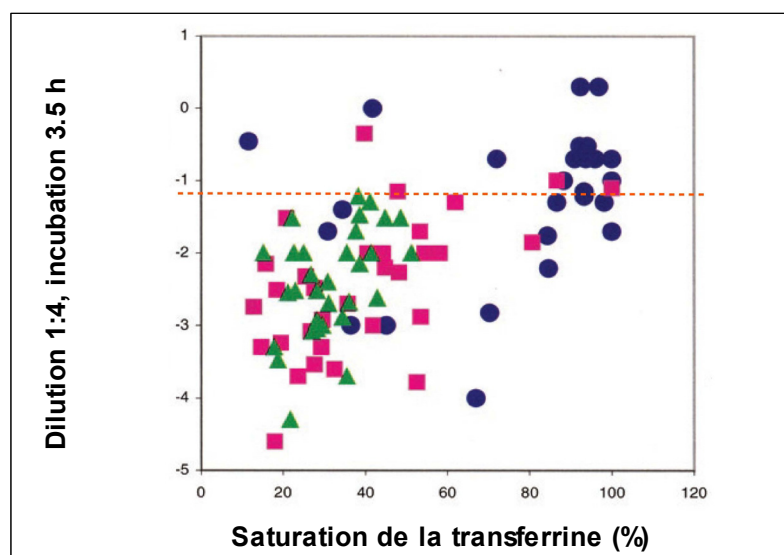
La relation entre l'hémochromatose et la sensibilité à l'égard des infections bactériennes a également fait l'objet de quelques études comparatives. *Vibrio vulnificus* ne survit pas dans le sang des donneurs en bonne santé, mais se multiplie dans celui provenant de patients à HH avec surcharge en fer (Bullen et al., 1991). Jolivet-Gougeon et al. (2007) n'avaient pas constaté de séroprévalence plus élevée d'infections à *Yersinia* chez les 236 patients à HH que chez les 306 donneurs en bonne santé.

Les mêmes auteurs (Jolivet-Gougeon et al., 2008) ont mis en évidence une activité antibactérienne plus faible contre *Salmonella enterica* Typhimurium LT2 dans le sérum de patients souffrant de surcharge en fer. Ils dépeignent encore que cette activité antibactérienne est corrélée avec le taux de saturation de la transferrine (v. Figure 1).

Chez 14 des 26 patients à HH en phase d'induction de la déplétion en fer (53,8 %), l'activité antibactérienne était plus faible par rapport à celle des contrôles sains. Parmi les 32 patients en phase d'entretien<sup>2</sup>, quatre (12,5 %; 95% CI<sup>3</sup>: 4 – 29 %) ont toujours une activité antibactérienne aussi faible que les patients en phase d'induction de la déplétion en fer.

**Figure 1.** Relation entre le degré d'activité antibactérienne du sérum contre des bactéries intracellulaires et le taux de saturation de la transferrine chez les patients atteints d'hémochromatose conformément à Jolivet-Gougeon et al. (2008).

Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: THE AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 104(7):1624-30 copyright 2009.



- patients hémochromatosiques en phase d'induction de la déplétion en fer
- patients hémochromatosiques en traitement d'entretien
- ▲ personnes saines

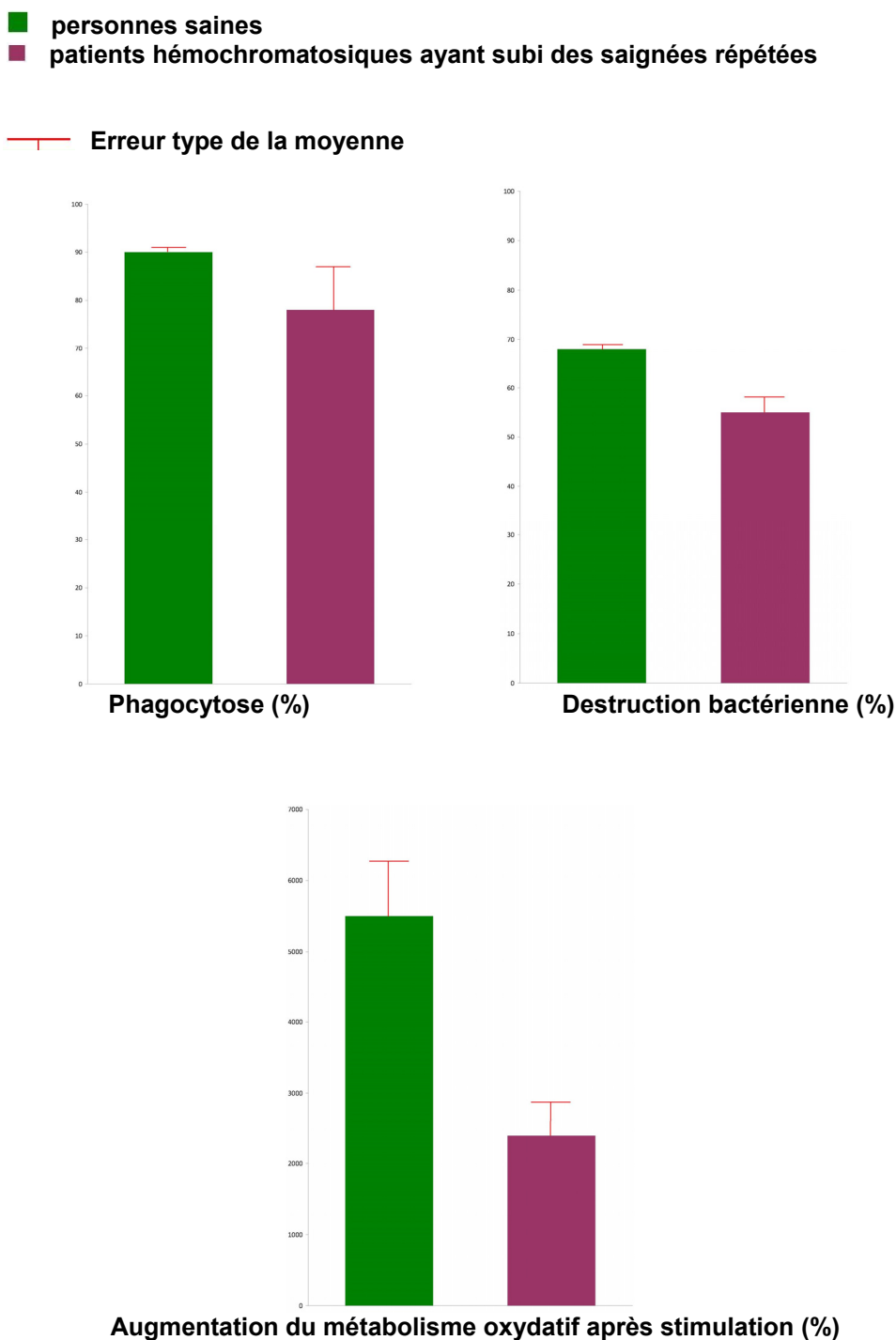
Pour les besoins de cette étude *in vitro*, les auteurs ont exclu les patients présentant des complications telles que le diabète sucré ou une cardiomyopathie. Peu de patients avaient au-delà de 55 ans; le plus âgé avait 61 ans.

Précédemment, Patruta et al. (1998) avaient établi l'inhibition de l'activité antibactérienne contre *Escherichia coli* chez les patients hémochromatosiques lors de leur étude comparative de la capacité des leucocytes polymorphonucléaires à détruire des bactéries extracellulaires (v. Figure 2). Ces auteurs avaient observé *in vitro* une baisse significative de 13 % de la destruction des bactéries à l'intérieur des phagocytes, une inhibition significative prononcée (56 %) du métabolisme oxydatif de ces cellules, ainsi qu'une activité phagocytaire moindre de 11 % non significative.

<sup>2</sup> Avec des concentrations de ferritine sérique  $21,29 \mu\text{g/L} \pm 11,85 \mu\text{g/L}$ . Beamish et al. (1974), Van Der Weyden et al. (1983), Edwards et al. (1989), Patruta et al. (1998) et Bolan et al. (2001) indiquent que ce type de patients présente habituellement une saturation de la transferrine plus élevée que les personnes en bonne santé.

<sup>3</sup> Selon la méthode de Wald modifiée (Agresti & Coull, 1998). Puisque 3 points ne sont pas visibles sur le graphique, la valeur supérieure de l'intervalle de confiance peut fluctuer de 27 à 36 %.

**Figure 2.** Evaluation de la capacité des leucocytes polymorphonucléaires à détruire des bactéries extracellulaires chez les patients atteints d'hémochromatose (adapté d'après Patruta et al., 1998).



Il est important de noter que l'inhibition de l'activité antibactérienne était mesurable chez les patients à HH pendant leur passage en phase d'entretien<sup>4</sup>. La plupart de ces patients avait au-delà de 55 ans; le plus âgé avait 85 ans. Leur dernière saignée remontait à au moins 4 semaines.

<sup>4</sup> Avec des concentrations de ferritine sérique  $200,4 \mu\text{g/L} \pm 101,6 \mu\text{g/L}$  et un taux de saturation de la transferrine de  $47,6 \% \pm 10,2 \%$ .

Il convient de remarquer que les recherches menées chez les donneurs de sang n'incluent pas les autres<sup>5</sup> bactéries répertoriées par Khan et al. (2007), Church et al. (2011), Galan et al. (2011) et Torp-Pedersen et al. (2012): *Gemella haemolysans*, *Listeria monocytogenes*, *Plesiomonas shigelloides*, *Vibrio cholerae non-01*, *Negativicoccus succinicivorans*. Un cas témoignant de la sensibilité accrue des patients atteints d'hémochromatose héréditaire à certaines infections, même atténuées, a également été rapporté par Ritger et al. (2011) et Frank et al. (2011): il s'agit d'une infection mortelle avec une souche atténuée de *Yersinia pestis*. Pletschette et al. (1992) et Weinberg (1999) mettent en garde contre une susceptibilité accrue aux infections à *Capnocytophaga canimorsus* chez des sujets présentant une surcharge en fer après une morsure de chien. Il n'existe toutefois pas de *case report* spécifique pour les patients hémochromatosiques.

Conry-Cantilena (2001) suggère qu'il est possible que chez des personnes présentant une surcharge en fer les infections à *Yersinia* excluent tout don de sang en raison de leur gravité.

### 3.2.5.3. Infections fongiques

La sensibilité plus élevée pour les infections fongiques des personnes présentant une surcharge en fer (Nevitt, 2011) se retrouve dans le contexte spécifique des patients ayant subi une transplantation (Maertens et al., 1999; Alexander et al., 2006). Dans ce contexte, la présence d'une surcharge en fer n'est pas pertinente en ce qui concerne la problématique des infections susceptibles d'être transmises par transfusion. En revanche, deux cas cliniques fatals de mucormycose ont été décrits hors contexte de transplantation (Khan et al., 2007).

Toutefois, les champignons pathogènes nécessitent  $10^{-7}$  à  $10^{-6}$  M de fer pour leur croissance, et, par conséquent, le sérum et autres liquides biologiques ainsi que les tissus — contenant  $< 10^{-15}$  et aussi bas que  $10^{-24}$  M de fer — sont normalement fongistatiques pour toutes les espèces (Symeonidis & Marangos, 2012). Ceci suggère que le sang prélevé chez des patients à HH ne comporte pas de risque plus élevé de transmettre une éventuelle infection fongique par rapport au sang prélevé chez les donneurs habituels.

Les études précitées indiquent que le sang prélevé chez des patients à HH durant la phase de déplétion ainsi que lors du traitement d'entretien peut comporter un risque de contamination bactérienne plus élevé.

Un risque accru de contamination virale ou bactérienne peut également exister, lié à la fréquence élevée des prélèvements durant la phase d'induction de la déplétion en fer.

Par ailleurs, ces études n'ont pas encore établi que le sang prélevé chez des patients hémochromatosiques comporte un risque éventuel de contamination virale plus élevé.

Le sang prélevé chez des patients à HH ne devrait pas comporter de risque plus élevé de transmettre une éventuelle infection fongique par rapport au sang prélevé chez les donneurs habituels.

<sup>5</sup> Nairz et al. (2009) ont montré que les causes sous-jacentes de la mutation du gène *HFE* dans l'hémochromatose provoquent une déplétion en fer des macrophages mais qu'ils peuvent mieux faire face à des pathogènes intracellulaires tels que *Salmonella* ou les mycobactéries. Comment les macrophages font face à des bactéries extracellulaires, fait actuellement aussi l'objet d'études (G. Weiss, *pers. comm.*).

### **3.2.6. Le don de sang par une personne hémochromatosique comporte-t-il des risques pour la qualité des composants sanguins prélevés?**

L'hémochromatose héréditaire ne se transmet pas par transfusion sanguine. Toutefois, il existe une certaine controverse quant à l'utilisation du sang prélevé chez des patients soumis à des saignées thérapeutiques dans un but transfusionnel. Le gaspillage apparent d'unités de sang précieux est mis en balance avec la possibilité que ces composants sanguins puissent contenir des constituants inconnus et peut-être non souhaitables.

Il est également important de prendre en compte les mécanismes par lesquels une surcharge en fer induit des dysfonctions cellulaires et, ce plus particulièrement au niveau de la fonction érythrocytaire, plaquettaire, ainsi que les interactions avec les protéines du plasmatiques.

Le fer et les autres biométaux tel le cuivre, le zinc, le manganèse, le cobalt ou le nickel sont des exemples de métaux essentiels au fonctionnement normal de l'organisme. Bon nombre des mêmes propriétés qui permettent aux biométaux de mettre en œuvre les activités biochimiques essentielles et les motifs structuraux à une multitude de protéines, y compris les enzymes, et aux autres constituants cellulaires conduisent aussi à une cytotoxicité potentielle.

#### **3.2.6.1. Surcharge en fer et risque de cancer**

À quelques exceptions près, presque toutes les cellules utilisent le fer comme un cofacteur fondamental de leur activité biochimique, comme le transport d'oxygène, le métabolisme énergétique, la synthèse d'ADN et la détoxification des radicaux libres. Toutefois, dans des conditions aérobies, le fer catalyse la propagation de ROS (dérivés réactifs de l'oxygène) et la génération de radicaux fortement réactifs. Comme le fer passe facilement de la forme réduite ( $Fe^{++}$ ) à la forme oxydée ( $Fe^{+++}$ ) et inversement, la perturbation de l'équilibre redox cellulaire ne nécessite que des quantités catalytiques du métal (Wang & Pantopoulos, 2011). Le « stress oxydatif » qui en découle contribue à l'apparition de dégâts au niveau des macromolécules cellulaires, à des lésions tissulaires pour déboucher sur des signes de maladie clinique. Les dégâts au niveau de l'ADN engendrent de l'instabilité génomique par mutations, hyperméthylation ou réduction de la longueur des télomères (Prá et al., 2012).

Les patients hémochromatosiques atteints d'une cirrhose hépatique présentent un risque accru de carcinome hépatocellulaire (Elmberg et al., 2003). Une récente méta-analyse réalisée par Ellervik et al. (2012) a également montré un lien entre une saturation élevée en transferrine et une augmentation du risque oncologique. Cela s'exprime notamment par une corrélation positive entre le génotype C282Y/C282Y et l'apparition de cancer chez l'homme dans une étude prospective de population par les mêmes chercheurs.

Le mécanisme exact de la plus grande sensibilité des patients hémochromatosiques à l'égard du cancer, principalement du foie, n'est pas connu. L'accumulation de fer et le « stress oxydatif » induit par le fer ne peuvent pas être exclus comme cause possible. Gannon et al. (2011) envisagent autant l'influence de la présentation des antigènes par la protéine *HFE* ou la réponse à l'accumulation cellulaire de protéines mal conformées.

Puisque certains considèrent très invraisemblable que le risque accru de cancer — ou éventuellement de situation précancéreuse — d'un donneur comporte un risque pour le receveur éventuel de son sang (Edgren et al., 2007; Yang et al., 2010), cette constatation pourra être extrapolée aux donneurs à HH. Le risque de transmission de cancer par des composants sanguins prélevés chez des patients à HH ne pourra être établi avec une plus grande certitude que grâce à des études de ce sous-groupe particulièrement sensible.



### 3.2.6.2. Surcharge en fer chez le receveur

Les mammifères n'excrètent pas le fer de quelque manière spécifique et son absorption à partir de l'alimentation est dès lors étroitement contrôlée. Aussi, après transfusion de 10 à 15 concentrés érythrocytaires provenant de donneurs normaux et contenant chacun environ 200 à 250 mg de fer<sup>6</sup>, la transferrine arrive à saturation. Une hémochromatose secondaire (hémosidérose post-transfusionnelle) peut être induite par le biais de transfusions fréquentes, amenant à une surcharge en fer dans laquelle un taux de ferritine sérique d'au moins 1.000 µg/L est objectivé, avec ou sans lésions organiques (AFSAPPS, 2011; CBO, 2011). Une surcharge en fer est en outre corrélée avec l'intensité du traitement nécessaire en oncologie pédiatrique (Gurram et al., 2012; Ruccione et al., 2012) ou encore avec le pronostic des patients non répondeurs au traitement et présentant une infection chronique par le virus HCV (Franchini et al., 2008).

65 % du fer contenu dans le corps humain sont liés aux molécules d'hémoglobine dans les érythrocytes et les cellules érythroïdes, environ 8 % sont liés à des molécules de myoglobine et environ 30 % du fer dans l'organisme sont stockés sous forme de ferritine ou d'hémosidérine dans la rate, la moelle osseuse et le foie. Le fer de la circulation se trouve habituellement lié avec la transferrine, l'hème plasmatique ou la ferritine sérique. Le fer sérique est le taux de fer en circulation libre dans le plasma sanguin; son taux normal peut atteindre 1,8 mg/L.

Chez les patients hémochromatosiques:

- les taux de production et de destruction des érythrocytes, ainsi que les analyses biochimiques de l'hémoglobine, sont habituellement normaux;
- les érythrocytes sont plus nombreux et contiennent un taux d'hémoglobine plus élevé d'environ 1 g pour 100 mL, en particulier en début de phase d'induction de la déplétion martiale (Barton et al., 2000; Bolan et al., 2001);
- après la phase d'induction, le volume globulaire moyen et la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine ainsi que de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine restent nettement supérieurs à la normale (Barton et al., 2000);
- les érythrocytes contiennent un taux 15 à 60 fois plus élevé de ferritine que ceux des personnes en bonne santé (Cazzola et al., 1983; Novembrino et al., 2005);
- la concentration en ferritine intracellulaire est 1.000 x plus élevée dans les lymphocytes que dans les érythrocytes mais, à notre connaissance, aucune étude n'a été publiée concernant un accroissement de la ferritine lymphocytaire chez les patients hémochromatosiques. En réalité, une diminution du nombre de lymphocytes a été rapportée (Macedo et al., 2012);
- en phase d'induction de la déplétion en fer et chez certaines personnes à HH asymptomatiques, les taux de ferritine sérique peuvent dépasser nettement le seuil de 1.000 µg/L. En phase d'entretien, les saignées thérapeutiques sont mises en œuvre à un moment où la ferritine sérique est d'environ 100 – 150 µg/L, c.-à-d. en-dessous du taux mesuré chez les personnes en bonne santé;
- la saturation de la transferrine<sup>7</sup> peut atteindre les 100 %, tandis qu'elle se situe vers 35 % chez les personnes en bonne santé. Après la phase d'induction de la déplétion en fer, les valeurs moyennes de saturation de la transferrine sont plus faibles mais rebondissent rapidement vers des valeurs élevées (Beamish et al., 1974; Edwards et al., 1989; Bolan et al., 2001);
- la quantité de fer sérique est élevée au-delà du double de la quantité chez les personnes en bonne santé. Après la phase d'induction de la déplétion en fer, les valeurs moyennes sont plus faibles mais un rebondissement des valeurs en phase d'entretien est probable puisque, chez les patients à HH, le fer est évacué en permanence par les macrophages.

<sup>6</sup> Calculé à partir de la concentration de l'hémoglobine dans le sang en prenant 0,34 % comme valeur de saturation en fer.

<sup>7</sup> Il existe un abaissement modéré de la transferrinémie chez ces patients.

Les concentrés érythrocytaires provenant de donneurs à HH représentent un faible risque de surcharge en fer chez le receveur, d'autant plus que le risque de voir un même patient recevoir plusieurs unités de sang d'un donneur à HH est minime:

- vu la quantité limitée de plasma d'un concentré érythrocytaire, le fer de la circulation ne représente qu'une augmentation insignifiante de la quantité de fer administrée lors d'une transfusion sanguine;
- les lymphocytes sont mal équipés pour détoxifier l'excès de fer *via* la stimulation de la synthèse de la ferritine (Walker & Walker, 2000);
- chaque molécule de ferritine érythrocytaire est capable de stocker jusqu'à 4.500 atomes de fer (saturation à 56 %). En partant de l'accroissement de 3.200 µg/L mis en évidence par Novembrino et al. (2005), le taux de fer d'un concentré provenant d'un patient hémochromatosique est augmenté d'environ 0,9 mg par rapport à un concentré provenant d'un donneur en bonne santé;
- en partant d'un accroissement de 5 g d'hémoglobine par concentré, le taux de fer est augmenté d'environ 17 mg (c.-à-d. environ 7 %) par rapport à un concentré provenant d'un donneur en bonne santé. Après transfusion cette quantité sera toutefois clairement diluée.

Le plasma et, dans une moindre mesure, les concentrés plaquettaires obtenus par mise en commun de couches leucoplaquettaires (*buffy coat*) provenant de donneurs à HH représentent également un faible risque de surcharge en fer chez le receveur:

- étant donné que la ferritine sérique ne contient qu'une faible quantité de fer (saturation à 12,4 %), son élévation équivaut à une quantité minime du fer circulant (Brissot et al., 2012);
- chaque molécule de transferrine est capable de stocker jusqu'à 2 atomes de fer (saturation à 0,15 %). A partir de la différence de saturation (c.-à-d. 100 % versus 35 %) et de dosage (c.-à-d. 2 g/L versus 3 g/L), le taux de fer d'un concentré provenant d'un patient hémochromatosique est augmenté d'environ 0,75 mg par rapport à un concentré provenant d'un donneur en bonne santé;
- le surplus en fer sérique pourra atteindre environ 1 mg (Nielsen et al., 1995) par rapport à un concentré provenant d'un donneur en bonne santé. Après transfusion du plasma et des concentrés plaquettaires, le surplus de fer sera néanmoins clairement dilué.

Lors d'états pathologiques de surcharge en fer, l'apparition de quantités élevées de formes toxiques de fer a été démontrée (Batey et al., 1980). La relation entre les phases de traitement de l'hémochromatose et la présence de formes toxiques de fer a également fait l'objet d'études comparatives (Aruoma et al., 1988; Loréal et al., 2000; Le Lan et al., 2005).

Chez les patients en phase d'induction de la déplétion, le taux de fer dans le sang sous forme de *non-transferrin-bound iron* (NTBI) et de *labile plasma iron* (LPI) est augmenté de manière considérable et peut atteindre 5 µmol/L (Brissot et al., 2012). Mais lors du traitement d'entretien, le LPI chute à des valeurs similaires à celles obtenues chez les personnes contrôles. En phase d'entretien, le NTBI sérique montre malgré tout toujours une concentration fréquemment deux fois plus élevée que les personnes contrôles. Prus & Fibach (2011) ont démontré que les érythrocytes absorbent volontiers le NTBI qui s'accumule sous forme de fer labile et génère des dérivés réactifs de l'oxygène. Les propriétés des érythrocytes pourront en être affectées *in vivo* (Ghoti et al., 2007).

Chitambar et Wereley (2001) ont mené une étude *in vitro* sur l'absorption du fer dans une lignée cellulaire B-lymphoïde provenant d'un patient hémochromatosique homozygote pour C282Y. L'absorption de fer non dépendant de la transferrine était significativement plus élevée de même que la sensibilité des cellules au « stress oxydatif » induit par le fer.

### 3.2.6.3. Perturbation de l'homéostasie des ions métalliques

Une mauvaise régulation de l'absorption du fer affecte aussi l'absorption intestinale et l'entreposage d'autres biométaux ou de métaux lourds au niveau des organes. Sargent et al. (1979), Barton et al. (1998) et Onalaja & Claudio (2000) ont répertorié plusieurs analyses concernant l'homéostasie de chrome, zinc, manganèse, cobalt, nickel ou plomb chez des patients à HH.

D'autres études rapportent une accumulation de cadmium (Åkesson et al., 2000) ou de plomb (Wright et al., 2004; Hopkins et al., 2008) dans le sang de ces patients ou confirment la diminution de la concentration sanguine de manganèse (Henn et al., 2011). Becket & Ball (2012) montrent, quand à eux, que les mutations *HFE* ou une surcharge en fer ne semblent pas avoir d'effet significatif sur la concentration sanguine en sélénium, cuivre ou zinc dans le sang.

La plupart de ces études ne distinguent pas entre patients en phase d'induction de la déplétion martiale et ceux en phase d'entretien. Elles ne tiennent pas compte non plus de l'influence de la durée du traitement par phlébotomie sur la teneur de ces métaux dans le sang (Åkesson et al., 2000).

L'absorption du cadmium augmente chez les personnes hémochromatosiques en traitement d'entretien. Ceci fait peut-être suite à la stimulation de la DMT1, une molécule de transport mucosique des cations divalents (Åkesson et al., 2000). Les auteurs précités ont constaté que la teneur en cadmium dans le sang — qui reflète également la charge corporelle en cadmium — est proportionnelle à la durée du traitement par phlébotomie. Une constatation similaire a été faite pour les concentrations en plomb dans le sang de patients à HH (Åkesson et al., 2000). D'autres auteurs ont également rapporté des concentrations accrues en plomb dans le sang et les organes de patients hémochromatosiques (Barton et al., 1994; Hopkins et al., 2008).

L'importance de ces constatations, par rapport à la sécurité du sang provenant de donneurs hémochromatosiques et destiné à la transfusion, est difficile à estimer. Les métaux rédox-inactifs, tels que le cadmium et le plomb, manifestent leurs effets toxiques en raison de leur liaison à des groupes protéiques sulfhydryles et à travers l'épuisement du glutathion (Jomova & Valko, 2011).

Une étude de population a montré que même un faible taux d'exposition environnementale ou alimentaire au cadmium peut entraîner une déminéralisation du squelette avec pour conséquence une fragilité accrue des os (Staessen et al., 1999; Åkesson et al., 2000; Thomas et al., 2011). Une exposition accrue au cadmium a également divers autres effets néfastes sur la santé (Nawrot et al., 2010).

Une fraction importante du plomb et du cadmium dans le sang circulant est transportée par les érythrocytes (Foulkes, 2000). Pour le reste, ces métaux présents dans le sang des patients à HH seront transférés par transfusion du plasma et, dans une moindre mesure, des plaquettes obtenues par mise en commun de couches leucoplaquettaires (*buffy coat*).

D'autre part, la quantité de cadmium et/ou de plomb supplémentaire parvenant à un patient à la suite d'une transfusion de concentrés érythrocytaires provenant de donneurs à HH est particulièrement limitée. Le potentiel cytotoxique de ces métaux doit cependant être considéré plus sérieux lorsqu'il s'agit d'expositions à plusieurs métaux et/ou de jeunes receveurs (enfants et nouveau-nés).

#### **3.2.6.4. Caractéristiques des composants sanguins de personnes atteintes d'hémochromatose héréditaire**

Le sang de patients hémochromatosiques, prélevé durant la phase de déplétion, contiendrait plus de globules rouges jeunes en raison de la fréquence plus élevée des saignées. Cette particularité pourrait être bénéfique dans le cadre de la transfusion. Cet avantage théorique n'a cependant jamais été confirmé (Tan et al., 1999). D'autre part, il n'a pas été démontré non plus qu'un comptage plus important de réticulocytes entraîne une diminution de la qualité du sang durant la conservation, ou une survie post-transfusionnelle plus courte (AABB, 2002). Toutefois, une analyse systématique des paramètres érythroïdes dans l'hémochromatose n'a pas encore été réalisée (Barton et al., 2000; Li & Ginzburg, 2010).

Une étude d'observation néerlandaise (Luten et al., 2008) a comparé les concentrés érythrocytaires de patients à HH présentant une surcharge en fer avec ceux de donateurs habituels réguliers. Aucune différence significative n'a pu être constatée en ce qui concerne les paramètres testés durant une période de conservation de 50 jours. Les concentrés érythrocytaires de patients hémochromatosiques satisfaisaient *in vitro* aux exigences transfusionnelles. Cependant, à notre connaissance aucune étude n'a été publiée attestant de l'équivalence fonctionnelle *in vivo* (cf. de Korte & Verhoeven, 2004; Barshtein et al., 2011; Hess, 2012) de ces érythrocytes destinés à la transfusion.

Le « stress oxydatif » découlant d'une surcharge en fer contribue à l'apparition de lésions macromolécules au niveau cellulaire, incluant la dépolymérisation de polysaccharides et l'oxydation de l'ADN (Broedbaek et al., 2009; Weinberg, 2010). Ghashghaie et al. (2012) ont obtenu des données indiquant qu'un « stress oxydatif » affecte effectivement la sensibilité de tout érythrocyte circulant.

Selon Broedbaek et al. (2009), les patients hémochromatosiques subissent un « stress oxydatif » grave mais les marqueurs de l'oxydation des acides nucléiques reviennent, quant à eux, aux valeurs contrôles après la phase de déplétion en fer.

A notre connaissance aucune étude n'a été publiée démontrant l'absence d'éventuels dégâts irréversibles affectant les acides nucléiques des cellules progéniteurs des érythrocytes, prélevés chez les patients à HH. Cependant, Akoev et al. (1992) et Akoev et al. (1997) ont indiqué des changements au niveau des molécules de surface érythrocytaires, prélevés chez ces patients. Par ailleurs, Prus & Fibach (2011) ont démontré que les érythrocytes matures ainsi que les cellules érythroïdes à tous les stades de maturation absorbent volontiers le NTBI qui s'accumule sous forme de fer labile et génère des dérivés réactifs de l'oxygène.

En outre, ces érythrocytes doivent résister à l'irradiation (Knight et al., 1992), puisqu'à l'heure actuelle les concentrés érythrocytaires sont irradiés avant d'être administrés à certains receveurs — foetus, nouveau-nés, certains patients cancéreux ou greffés, ainsi que lors de transfusions intrafamiliales (CSS, 2010). L'efficacité transfusionnelle des érythrocytes provenant de patients hémochromatosiques doit dès lors être examinée.

Il est remarquable de constater qu'à côté du « stress oxydatif » une interaction biochimique occasionnée par liaison directe du fer à des enzymes vient d'être décrite pour un composant sanguin prélevé chez les patients hémochromatosiques. Une étude récente a, en fait, démontré qu'une teneur sérique accrue en fer chez ces patients peut empêcher l'agrégation plaquettaire (Lynch & Soslau, 2012). L'efficacité des plaquettes transfusées dans la circulation sanguine de différents receveurs doit dès lors être vérifiée.

Le fer NTBI et/ou d'autres métaux peuvent affecter les protéines du sang prélevé chez les patients à HH. Il a été démontré que l'administration intraveineuse de fer au cours d'un traitement par hémodialyse conduit à une oxydation *in vivo* des protéines plasmatiques, principalement le fibrinogène et l'albumine (Oettl & Stauber, 2007).

A notre connaissance aucune étude fonctionnelle n'a été publiée attestant de l'équivalence fonctionnelle *in vivo* du plasma unitaire prélevé chez les patients hémochromatosiques destiné à la transfusion. Pankow et al. (2008) ont encore rapporté que la moyenne des taux de fibrinogène était sensiblement plus faible chez les homozygotes C282Y par rapport aux sujets normaux.

Il n'a, à ce jour, pas encore été établi que le risque plus élevé de cancer retrouvé chez les patients hémochromatosiques représente un danger pour la sécurité de certains receveurs. Les concentrés érythrocytaires provenant de donneurs hémochromatosiques ne représentent pas de risque particulier de surcharge en fer chez le receveur mais un risque de toxicité du fer a été identifié.

Un excès de cadmium et/ou de plomb potentiellement présent dans le sang du patient sera surtout transfusé par les concentrés érythrocytaires. Un surplus d'autres métaux sera surtout transfusé par le plasma et dans une moindre mesure *via* des concentrés de plaquettes obtenus par mise en commun de couches leucoplaquettaires (*buffy coat*).

L'efficacité transfusionnelle des composants sanguins provenant de patients hémochromatosiques n'a pas encore été établie.

### 3.2.7. Sécurité du processus et validation biologique du don

Bien qu'aucune donnée concrète ne semble exister à ce sujet, nous devons être conscients que la majorité des exigences opérationnelles particulières (cf. 3.2.8.; voir ANNEXE 1) découlant de l'acceptation de personnes hémochromatosiques comme donneurs de sang peut entraîner un risque accru d'erreurs dans les processus du centre de transfusion, ceci du prélèvement jusqu'à la distribution (Tan et al., 1999).

Le fer de l'hème est un inhibiteur bien connu des réactions d'amplification des acides nucléiques utilisées lors du dépistage génomique en transfusion (Neumaier et al., 1998). A cause de l'interaction des biométaux avec les macromolécules, leur présence en quantités non négligeables dans le plasma du sang provenant des patients à HH risque de compromettre la robustesse des tests de dépistage par amplification du génome (NAT). Quand cette surcharge en biométaux est méconnue, l'inhibition de la PCR quantitative peut gravement nuire à la précision et la sensibilité des résultats obtenus (Bar et al., 2012).

En Belgique, certaines méthodes d'inactivation virale ou de réduction de pathogènes dépendant d'une réaction chimique avec les acides nucléiques sont implémentées pour le plasma ou les plaquettes (CSH, 2007; CSS, 2011). A notre connaissance aucune étude n'a été publiée authentifiant l'efficacité de ces techniques dans le cas particulier du sang prélevé chez des patients hémochromatosiques.

Les bications présents dans le sérum peuvent changer la conformation de l'antigène ou interférer avec la formation des complexes antigène-anticorps (Tate & Ward, 2004). Toutefois, les techniques de détection des anticorps ne sont généralement pas affectées par l'hémolyse de l'échantillon.

Suite aux interactions retrouvées avec les macromolécules, l'influence de la présence de quantités non négligeables de biométaux et/ou métaux lourds dans le plasma provenant des patients hémochromatosiques risque de compromettre la robustesse de certains processus de validation biologique du don.

La qualité des processus doit être assurée par des modalités opérationnelles appropriées dans les établissements de transfusion.

### 3.2.8. Conditions préalables et exigences opérationnelles en cas d'acceptation des patients hémochromatosiques au don de sang

L'acceptation des patients hémochromatosiques comme donneurs de sang entraînera un certain nombre de conséquences au niveau du fonctionnement pratique des établissements de transfusion, des services curatifs et de la législation concernant le don de sang (v. ANNEXE 1).

1. Pour préserver le caractère altruiste et volontaire du don de sang, il est primordial d'éliminer l'avantage thérapeutique et les avantages financiers éventuels allant de pair avec les prélèvements utilisés comme don de sang:

- les saignées thérapeutiques doivent être réalisées par un établissement de transfusion *avant* l'anamnèse pour le don de sang;
- l'obtention du statut de donneur de sang ne peut constituer un bénéfice auprès des assureurs pour un patient/donneur vis-à-vis un patient non donneur;
- les saignées thérapeutiques par un établissement de transfusion doivent respecter une politique de facturation identique en ce qui concerne la charge incombant au patient/donneur à HH même si elles ne conviennent pas pour un don allogénique.

2. La réalisation de prélèvements dans un contexte où il n'y aurait pas d'application stricte des critères légaux de sélection par un établissement de transfusion pose des problèmes spécifiques. Des solutions à cet égard doivent être élaborées qui doivent être appliquées par les établissements de transfusion belges sous forme de procédures uniformes:

- en ce qui concerne la sécurité du donneur, un encadrement médical permettant de suivre les spécificités de la pathologie doit être prévu et les observations consignées dans le dossier médical;
- afin d'éviter que la qualité de la sélection des donneurs puisse être compromise, il faut y remédier en séparant les prélèvements ordinaires et thérapeutiques;
- il faut tout mettre en place pour éviter que le circuit du sang ordinaire et celui du sang thérapeutique se croisent;
- un circuit totalement séparé pour le sang impropre à la transfusion<sup>8</sup> doit être garanti, du prélèvement à l'élimination.

3. Des dispositions doivent être prévues pour les donneurs hémochromatosiques en cas d'inaptitude *définitive* comme donneur de sang. Les donneurs à HH qui ont atteint la limite d'âge pour le don de sang constituent un cas spécifique dans le cadre de cette problématique.

Deux approches sont envisageables:

- poursuivre les saignées par l'établissement de transfusion: ceci peut représenter une contrainte de longue durée et inutile voire éventuellement hautement à risque pour le centre de transfusion;
- rediriger vers le circuit thérapeutique: pour éviter que cette option entraîne la rétention d'informations importantes par le patient/donneur, cela ne peut signifier pour lui un désavantage financier (cf. supra).

---

<sup>8</sup> Par exemple, au retour du patient d'un pays où la malaria est endémique (report du don de 4 mois).

4. Une bonne collaboration et des accords clairs avec les médecins traitants des donneurs hémochromatosiques sont nécessaires: ils doivent, non seulement veiller à la prescription et à la détermination de la fréquence des dons de sang, mais également au suivi clinique et biologique. Le rôle du médecin traitant dans la planification et le suivi du traitement d'entretien de l'hémochromatose par dons de sang doit être discuté avec le donneur.

5. Une information adéquate du corps médical est importante de sorte que les patients hémochromatosiques (y compris les porteurs asymptomatiques de la mutation C282Y sans surcharge en fer) soient correctement conseillés en ce qui concerne l'opportunité/la possibilité de donner du sang (Sanchez et al., 2001).

6. Une information adéquate du public doit permettre aux patients hémochromatosiques de savoir qu'ils sont éligibles pour donner leur sang (Levstik & Adams, 1998).

7. Pour prélever la totalité des dons auprès de patients ayant besoin de plus de 4 saignées par an, la loi du 5 juillet 1994 doit être modifiée en élargissant aux donneurs hémochromatosiques l'exception quant à la limitation du nombre total de dons à maximum 4 par an et en abrogeant également pour ces donneurs la limitation à 32 mL par kg de poids corporel de la quantité prélevée annuellement.

L'acceptation de patients hémochromatosiques comme donneurs de sang est vecteur d'un nombre considérable d'exigences opérationnelles et de problèmes de réglementation. D'un point de vue éthique, il est indispensable que les établissements de transfusion réalisent la saignée *avant* l'anamnèse pour le don de sang. Il est également nécessaire d'éliminer d'éventuels avantages financiers relatifs à un prélèvement sous forme de saignée/don de sang. A cause des exigences opérationnelles, il est aussi nécessaire de séparer la saignée thérapeutique des prélèvements ordinaires.

### 3.2.9. Discussion

Malgré un certain nombre de publications relatives au don de sang de personnes atteints d'hémochromatose héréditaire, le niveau de preuve fourni par la littérature est insuffisant quant à la sécurité ou aux risques liés à l'utilisation de ce sang pour étayer des conclusions et des recommandations d'un grade *evidence-based* élevé (Conry-Cantilena & Klein, 2000; Whitlock et al., 2005; Swinkels et al., 2009). Ce constat n'est guère étonnant puisque l'outil majeur pour la gestion des patients — les preuves découlant d'essais contrôlés randomisés — ne peut s'appliquer à la sélection des donneurs. De plus, le nombre d'études cliniques ou épidémiologiques demeure encore fort limité du fait de la distribution géographique restreinte de la mutation C282Y, mais également en raison du faible nombre de pays ayant divergé du principe que seule une personne en bonne santé peut donner du sang. Par ailleurs, de nombreuses répercussions moléculaires inhérentes aux mutations du gène *HFE* n'ont été découvertes qu'assez récemment (Rohrlich et al., 2005; Åkesson et al., 2006; Andrews, 2008; Jolivet-Gougeon et al., 2008; Ganz, 2011; Ellervik et al., 2012; Lynch & Soslawski, 2012).

Le CSS a cependant pu rassembler dans le présent rapport un certain nombre d'éléments permettant de formuler un nouvel avis concernant le don de sang par les patients hémochromatosiques.

Le point de départ, pour toute évaluation de l'aptitude au don d'une personne déterminée, est qu'il ne peut exister aucune majoration du risque en ce qui concerne la sécurité tant du donneur lui-même que du receveur des composants sanguins de celui-ci. Le principe général selon lequel seule une personne en bonne santé peut donner du sang s'intègre dans ce contexte.

Dans cette révision de l'avis du CSS (CSH, 2004), une distinction est faite entre les porteurs de mutations du gène *HFE* de l'hémochromatose pour lesquels le diagnostic génétique a été posé sans toutefois nécessiter de saignées thérapeutiques et les personnes atteintes d'une hémochromatose clinique ayant besoin de saignées programmées pour le maintien de leur santé.

Le CSS constate que les personnes atteintes qui ont besoin de saignées régulières se trouvent parmi les patients homozygotes pour C282Y ou les hétérozygotes composites H63D/C282Y, présentant des concentrations de ferritine sérique élevées et des plaintes par suite d'une accumulation de fer (voir Tableau 1). Tous les autres porteurs de mutations du gène *HFE* ne nécessitent ordinairement pas de saignées thérapeutiques programmées en rapport avec le diagnostic génétique (Swinkels et al., 2006).

L'évaluation présente a permis de mettre en évidence que ces porteurs ne montrent pas de surcharge en fer pathologique. Par rapport aux donneurs en bonne santé, les porteurs homozygotes ne présentant pas encore de surcharge en fer substantielle peuvent être protégés des infections causées par de nombreux pathogènes intracellulaires en raison de la carence en fer dans les macrophages (voir 3.2.5). Le CSS est dès lors d'avis que tous ces porteurs<sup>9</sup> asymptomatiques peuvent continuer à donner du sang selon les conditions habituelles pour l'acceptation au don de sang.

Un argument récurrent dans les discussions concernant le don de sang par des patients à hémochromatose héréditaire est la motivation non altruiste de ces donneurs, ce qui peut entraîner une anamnèse non fiable lors de la sélection des donneurs et donc des dons moins sûrs. La littérature rapporte l'important rôle motivationnel de la gratuité du don de sang comparé aux saignées thérapeutiques conventionnelles chez le patient (McDonnell et al., 1999; Sanchez et al., 2001). Les preuves d'une éventuelle mise en danger de la sélection sécurisée des donneurs sont cependant limitées.

Nous savons d'autre part que, même les donneurs de sang dits bénévoles n'ont pas toujours des motifs altruistes pour donner du sang. D'autres avantages (supposés ou non) du don de sang comme les tests sanguins gratuits, un jour de congé, des aspects positifs pour la santé, etc. peuvent jouer un rôle.

Le problème de la motivation non altruiste et le problème potentiel de sécurité du don de sang qui l'accompagne doivent être résolus en supprimant tout avantage financier d'un don de sang par rapport à une saignée purement thérapeutique. Concrètement, cela peut se faire en réalisant les saignées thérapeutiques soit par un établissement de transfusion soit à l'hôpital ou encore à domicile en respectant une politique de facturation identique en ce qui concerne la charge incombant au patient/donneur à HH. L'obtention d'un statut de donneur de sang par certains patients ne peut non plus constituer un bénéfice auprès des assureurs pour un patient/donneur vis-à-vis un patient non donneur.

Cela permettrait de répondre aux objections éthiques s'élevant contre le caractère potentiellement non altruiste du don de sang par un donneur à HH. D'un point de vue éthique, il est également recommandé de séparer l'élément non altruiste (la saignée) de l'élément altruiste (le don de sang) (Pennings, 2005). Il n'entrait pas dans le champ du présent rapport d'approfondir les aspects éthiques.

L'étude de la littérature réalisée concernait tout d'abord les aspects sécuritaires précités. Dans cet avis, une distinction supplémentaire est faite entre les patients hémochromatosiques en phase d'induction de la déplétion en fer et les patients sous traitement d'entretien.

---

<sup>9</sup> y compris les 217.000 personnes ayant une homozygotie H63D, environ 48.500 hétérozygotes composites H63D/C282Y et environ 9.300 homozygotes C282Y sans surcharge en fer symptomatique (voir Tableau 1).



A ce sujet, nous pouvons conclure ce qui suit:

- Il n'existe aucune raison pour affirmer que les patients hémochromatosiques, satisfaisant aux critères habituels de sélection des donneurs de sang courent un risque plus grand lors d'un don de sang qu'un donneur ordinaire. Ce qui importe, c'est que l'évolution de leur accumulation de fer fasse l'objet d'un suivi clinique et biologique.

Les saignées chez les patients hémochromatosiques, qui ne satisfont pas aux critères de sécurité des donneurs de sang, constituent par définition un risque et exigent un cadre permettant, en cas de problèmes, d'offrir les soins nécessaires.

- Le sang prélevé chez des patients hémochromatosiques, ne devrait pas comporter de risque plus élevé de transmettre une éventuelle infection fongique par rapport au sang prélevé chez les donneurs habituels.

- Tout au long de la phase intensive de traitement il y a mobilisation du fer à partir des dépôts tissulaires. A cause du nombre élevé de saignées, plusieurs prélèvements peuvent avoir lieu durant une même fenêtre sérologique pour les infections virales. Chez ces patients, le sang prélevé peut comporter un risque accru de contamination bactérienne, identifié lors de deux études menées *in vitro* (Patruta et al., 1998; Jolivet-Gougeon et al., 2008). Risque plus important encore vu la fréquence plus élevée des prélèvements. Le risque de transfert d'un excès de cadmium est proportionnel au nombre de saignées réalisées. Pendant cette phase de mobilisation du fer, les tissus et cellules de ces patients continuent à subir un « stress oxydatif » grave et le taux de fer rédox-réactif dans le sang augmente de manière considérable.

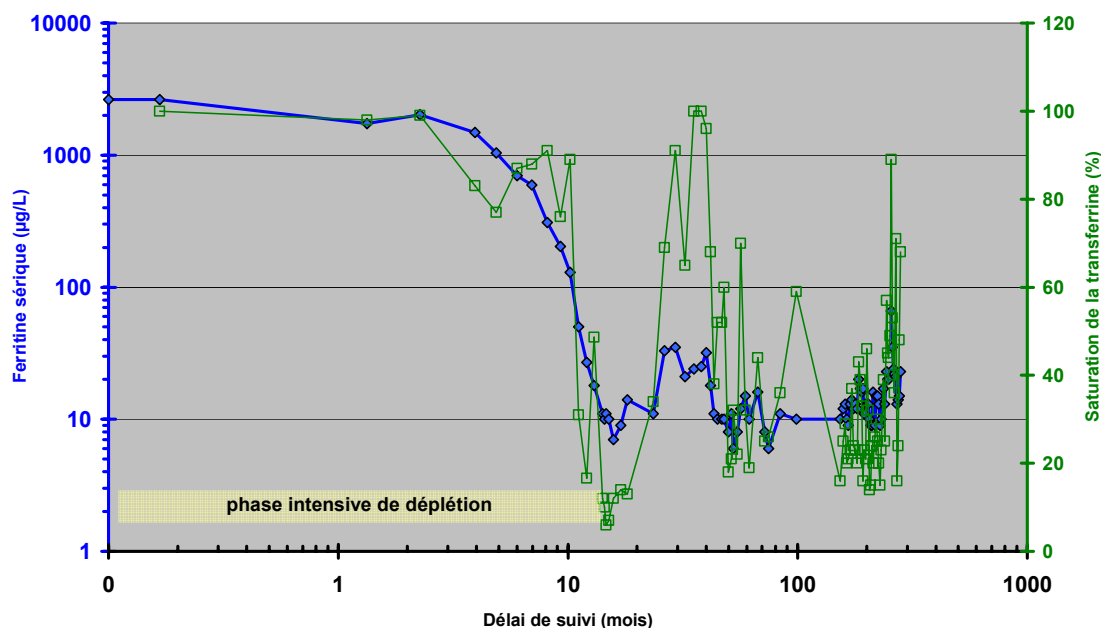
A la lumière de ces observations un don de sang de ces patients est contraire au principe de donneur en bonne santé. Par conséquent, les patients à HH en phase d'induction ne peuvent clairement pas être acceptés comme donneurs de sang. Considérant le risque accru de contamination bactérienne, Jolivet-Gougeon et al. (2008) sont arrivés récemment à la même conclusion ainsi que De Buck et al. (2012) sur base d'une revue systématique de la littérature.

Il existe d'abondantes données montrant que la disponibilité du fer peut jouer et joue un rôle crucial dans de nombreuses infections cliniques différentes (Patruta & Hörl, 1999; Weinberg, 1999; Bullen et al., 2006; Nairz & Weiss, 2006; Vento et al., 2006).

- A cause du potentiel cytotoxique du fer et/ou d'autres métaux, le CSS recommande, par mesure de précaution, de ne pas transfuser le plasma frais congelé et les concentrés de plaquettes *buffy coat* préparés à partir de sang prélevé chez les patients hémochromatosiques.

- Lors du traitement d'entretien, des saignées occasionnelles sont réalisées afin de maintenir la santé des patients; il n'y a plus de mobilisation soutenue du fer à partir des dépôts tissulaires. Il est important de noter que les patients en traitement d'entretien présentent habituellement une saturation de la transferrine plus élevée que les personnes en bonne santé et que cette saturation peut atteindre un niveau aussi élevé que celui des patients en début de phase intensive de déplétion en fer (voir Figure 3). Par ailleurs, le taux de fer rédox-réactif dans le sang reste augmenté et des perturbations de l'homéostasie d'autres ions métalliques ont été décrites. Les études n'ont pas encore établi que le sang prélevé chez des patients lors du traitement d'entretien comporte un risque éventuel de contamination virale plus élevé mais un risque plus élevé de contamination bactérienne a été identifié (Patruta et al., 1998; Jolivet-Gougeon et al., 2008; voir Figures 1 et 2). Jolivet-Gougeon et al. (2008) montrent effectivement que l'activité antibactérienne diminue proportionnellement à l'augmentation de la transferrine (Figure 1). Le risque de transfert d'un surplus de cadmium est proportionnel au nombre de saignées réalisées; son absorption augmente lors du traitement d'entretien (Åkesson et al., 2000).

**Figure 3.** Evolution de la ferritine sérique et de la saturation de la transferrine chez les patients atteints d'hémochromatose (avec l'aimable autorisation de P. Nielsen et R. Fischer).



Les concentrés érythrocytaires de patients hémochromatosiques en traitement d'entretien satisfont en soi aux exigences de qualité *in vitro* pour la transfusion. Néanmoins, étant donné que l'efficacité des saignées est par exemple moindre sur les dégâts articulaires, le diabète et d'autres paramètres (Norris et al., 2010; Richette et al., 2010), l'impact du « stress oxydatif » grave sur les cellules érythroïdes doit être établi.

- L'efficacité transfusionnelle des composants sanguins provenant de patients hémochromatosiques n'a pas encore été établie.

- La méta-analyse d'Ellervik et al. (2012) montre une association entre saturation élevée de la transferrine et un risque accru de cancer chez les femmes que chez les hommes. La conclusion des auteurs est étayée par les résultats d'un essai contrôlé randomisé concernant l'effet de la réduction du fer (Zacharski et al., 2008) et d'une cohorte de donneurs de sang réguliers (Edgren et al., 2008) qui suggèrent que ce risque diminue lorsque le fer est réduit. Il n'est pas possible de totalement exclure que la transfusion de sang prélevé chez un patient hémochromatosique signifie un risque accru de cancer pour les receveurs ayant déjà une surcharge en fer sous-jacente (par exemple, les patients thalassémiques et ceux présentant un syndrome myélodysplasique sans élimination du fer accumulé par des chélateurs, tout type de patients hémochromatosiques, ...).

- À ce jour, les études relatives à l'hémochromatose liées aux mutations de la protéine *HFE* sont principalement axées sur la conséquence terminale de ce trouble — la surcharge en fer. Pourtant, la protéine codée par *HFE* est similaire aux protéines du complexe d'histocompatibilité majeure de classe I et la protéine mutée C282Y semble aussi intervenir dans des anomalies immunologiques (Arosa et al., 1997; de Almeida & de Sousa, 2008). Le CSS remarque qu'au-delà des perturbations de l'homéostasie du fer, l'étude de l'impact de dérégulations d'autres processus physiologiques en est encore à ses débuts (Rohrlich et al., 2005; Adams et al., 2008; Gray et al., 2009; Norris et al., 2010; Richette et al., 2010; Martins et al., 2011; Mitchell et al., 2011; Ravasi et al., 2012).

Suite à l'ensemble de ces constatations, le CSS est d'avis que des recherches supplémentaires seront nécessaires en ce qui concerne la sensibilité aux infections et l'adéquation du sang prélevé chez des patients atteints d'hémochromatose non compliquée, même en cas de ferritine sérique normalisée, avant de permettre l'utilisation de leur sang en transfusion sanguine.

Indépendamment des aspects d'éthique et de sécurité liés au don de sang par des patients à HH, le rendement supplémentaire en composants sanguins utilisables constitue également un argument récurrent dans ce débat (v. ANNEXE 2). Il est difficile d'en réaliser ici une évaluation précise. Sur base des estimations américaines, des données européennes en matière de prévalence et de pénétrance clinique de l'homozygotie HH et du nombre actuel de saignées thérapeutiques en Belgique, nous pouvons nous attendre à ce que l'acceptation comme donneurs de patients à HH durant la phase d'entretien de leur traitement rapporterait annuellement au maximum 0,4 % de la production belge de sang destiné à la transfusion en dons de sang supplémentaires utilisables.

L'autorisation des patients hémochromatosiques comme donneurs de sang entraînera un nombre considérable de problèmes pratiques et d'exigences opérationnelles dont la charge et la faisabilité devront être évaluées par rapport au rendement supplémentaire présumé relativement faible en dons de sang utilisables. Le médecin traitant prescrira des saignées-dons uniquement pour les patients qui, sur la base des critères de sélection des donneurs, ont droit à un prélèvement dans un établissement de transfusion. La décision finale d'accepter ou non le patient comme donneur est prise exclusivement par le médecin de l'établissement de transfusion.

### 3.3. Conclusions

La présente évaluation a permis de mettre en évidence que seule une minorité des porteurs d'une mutation du gène *HFE* de l'hémochromatose héréditaire présente une surcharge en fer pathologique. Le CSS est d'avis que les porteurs **asymptomatiques** peuvent continuer à donner du sang selon les conditions habituelles pour l'acceptation au don de sang. Ceci concerne en particulier les porteurs hétérozygotes d'une mutation du gène *HFE*, mais également des porteurs homozygotes ou des personnes présentant une mutation composite sans accumulation de fer. En outre, l'acceptation de personnes hémochromatosiques comme donneurs de sang réguliers dépend actuellement de l'identification des homozygotes C282Y chez les jeunes adultes, c.-à-d. avant l'apparition de dommages considérables aux organes induits par le fer.

Selon l'avis du CSS, le principe de précaution peut être invoqué lorsqu'on envisage l'application d'un procédé nouveau dont on ignore les effets secondaires négatifs éventuels, ou lorsque l'on constate au présent ces mêmes effets sans pouvoir établir avec certitude un lien causal avec un facteur suspecté. La transfusion de composants sanguins prélevés chez des **patients** atteints d'une hémochromatose et ayant bénéficié de saignées régulières pour le maintien de leur santé mérite réflexion. Il s'agit en effet d'une pratique qui soulève des considérations éthiques évidentes et pour laquelle les constatations épidémiologiques sont partielles et discutables. Non seulement les études épidémiologiques ou cliniques pertinentes sont peu nombreuses, partielles ou absentes mais la non implémentation d'une utilisation de ces dons de sang ne risque pas de créer de problème pour l'approvisionnement en composants sanguins en Belgique. Dès lors, le CSS estime que le principe de précaution doit s'appliquer dans le contexte de la question posée.

Le don de sang par une personne hémochromatosique ne présente pas de risque particulier quant à la sécurité pour le donneur lui-même mais peut-être bien pour le receveur des composants sanguins.

L'acceptation comme donneur de sang ne vaut pas pour les saignées thérapeutiques pour les raisons suivantes:

- dons plus nombreux possibles durant une même fenêtre sérologique d'infections virales lors de la phase intensive de déplétion en fer;
- risque plus élevé de contamination bactérienne;
- risque de toxicité du fer;
- contraire au principe du donneur en bonne santé.

Le CSS souligne qu'avant de permettre l'utilisation de composants sanguins prélevés chez des patients hémochromatosiques en transfusion sanguine, il est primordial de garantir la **fiabilité de l'anamnèse** ainsi que la **motivation altruiste** du don de sang. Par ailleurs, l'acceptation des patients hémochromatosiques comme donneurs de sang entraînera un nombre considérable de problèmes pratiques et d'exigences opérationnelles.

Position minoritaire: Un membre du groupe de travail, J. Coene, n'approuve pas la conclusion concernant l'utilisation en transfusion sanguine des globules rouges prélevés chez les patients atteints d'hémochromatose héréditaire en traitement d'entretien. Il se base sur une analyse différente des données disponibles et interprète également le principe de précaution de manière divergente. J. Coene a, cependant, marqué son accord avec les autres recommandations de l'avis.

#### 4. REFERENCES

- AABB. Blood donors and hemochromatosis: questions and answers. Association Bulletin 2002; #02-7.
- Abbott M, Galloway A, Cunningham JL. Haemochromatosis presenting with a double Yersinia infection. J Infect 1986;13:143-5.
- Adams PC, Barton JC. Haemochromatosis. The Lancet 2007;370:1855-60.
- Adams PC, Barton JC. How I treat hemochromatosis. Blood 2010;116:317-25.
- Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Rate of iron reaccumulation following iron depletion in hereditary hemochromatosis. Implications for venesection therapy. J Clin Gastroenterol 1993;16:207-10.
- Adams PC, Passmore L, Chakrabarti S, Reboussin DM, Acton RT, Barton JC, et al. Liver diseases in the hemochromatosis and iron overload screening study. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:918-23.
- Adams PC, McAlister V, Chakrabarti S, Levstik M, Marotta P. Is serum hepcidin causative in hemochromatosis? Novel analysis from a liver transplant with hemochromatosis. Can J Gastroenterol 2008;22:851-3.
- Adams PC, Speechley M, Barton JC, McLaren CE, McLaren GD, Eckfeldt JH. Probability of C282Y homozygosity decreases as liver transaminase activities increase in participants with hyperferritinemia in the hemochromatosis and iron overload screening study. Hepatology 2012;55:1722-6.
- AFMPS. Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. Total de l'activité des Etablissements de transfusion de Belgique. Statistiques 2006-2010. Bruxelles: AFMPS; 2011. [accessed 2011 October 31]. Available from: [http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/Sang%202006%20-%202010\\_tcm291-73802.pdf](http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/Sang%202006%20-%202010_tcm291-73802.pdf)
- AFSSAPS. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Fiche Technique Hémosidérose. Saint-Denis: AFSSAPS; 2011. [accessed 2012 March 28]. Available from: <http://www.ansm.sante.fr/content/download/34141/447026/version/1/file/FicheTechniqueHemosid%C3%A9rose.pdf>
- Agresti A, Coull BA. Approximate is better than "Exact" for interval estimation of binomial proportions. The American Statistician 1998;52:119-26.
- Åkesson A, Stål P, Vahter M. Phlebotomy increases cadmium uptake in hemochromatosis. Environ Health Perspect 2000;108:289-91.
- Akoev VR, Shcherbinina SP, Shnyrov VL. [Microcalorimetric assay of erythrocyte ghosts in hereditary hemochromatosis]. Gematol Transfuziol 1992;37:34-6.
- Akoev VR, Shcherbinina SP, Matveev AV, Tarakhovskii IuS, Deev AA, Shnyrov VL. [Study of structural transitions in erythrocyte membranes during hereditary hemochromatosis]. Biull Eksp Biol Med 1997;123:279-84.
- Alexander J, Limaye AP, Ko CW, Bronner MP, Kowdley KV. Association of hepatic iron overload with invasive fungal infection in liver transplant recipients. Liver Transpl 2006;12:1799-804.
- Allen K. Hereditary haemochromatosis: Diagnosis and management. Austr Fam Physician 2010;39:938-41.
- Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. N Engl J Med 2008;358:221-30.
- Allen KJ, Bertalli NA, Osborne NJ, Constantine CC, Delatycki MB, Nisselle AE, et al. HFE Cys282Tyr homozygotes with serum ferritin concentrations below 1000 µg/L are at low risk of hemochromatosis. Hepatology 2010;52:925-33.
- Andrews N. Forging a field: the golden age of iron biology. Blood 2008;112:219-30.
- Andrews N. Closing the iron gate. NEJM 2012;366:376-7.
- Arosa FA, Oliveira L, Porto G, da Silva BM, Kruijer W, Veltman J, et al. Anomalies of the CD8+ T cell pool in haemochromatosis: HLA-A3-linked expansions of CD8+CD28- T cells. Clin Exp Immunol 1997;107:548-54.
- Aruoma OI, Bomford A, Polson R, Halliwell B. Non-transferrin-bound-iron in plasma from hemochromatosis patients: effect of phlebotomy therapy. Blood 1988;72:1416-9.

- Ashrafiyan H. Heparin: the missing link between hemochromatosis and infections. *Infect Immun* 2003;71:6693-700.
- Bacon BR, Britton RS. Clinical penetrance of hereditary hemochromatosis. *NEJM* 2008;358:291-2.
- Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guidelines by the American association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2011;54:328-43.
- Bar T, Kubista M, Tichopad A. Validation of kinetics similarity in qPCR. *Nucleic Acids Res* 2012;40:1395-406.
- Barash CI. Genetic discrimination and screening for hemochromatosis: then and now. *Genet Test* 2000;4:213-8.
- Barton JC, Acton RT. Hemochromatosis and *Vibrio vulnificus* wound infections. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:890-3.
- Barton JC, Bottomley SS. Iron deficiency due to excessive therapeutic phlebotomy in hemochromatosis. *Am J Hematol* 2000;65:223-6.
- Barton JC, Patton MA, Edwards CQ, Griffen LM, Kushner JP, Meeks RG, et al. Blood lead concentrations in hereditary hemochromatosis. *J Lab Clin Med* 1994;124:193-8.
- Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, Brissot P, Powell LW, Edwards CQ, et al. Management of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998;129:932-9.
- Barton JC, Grindon AJ, Barton NH, Bertoli LF. Hemochromatosis probands as blood donors. *Transfusion* 1999;39:578-85.
- Barton JC, Bertoli LF, Rothenberg BE. Peripheral blood erythrocyte parameters in hemochromatosis: evidence for increased erythrocyte hemoglobin content. *Lab Clin Med* 2000;135:96-104.
- Barton JC, Preston BL, McDonnell SM, Rothenberg BE. Severity of iron overload in haemochromatosis: effect of volunteer blood donation before diagnosis. *Transfusion* 2001;41:123-9.
- Barton JC, Edwards CQ, Phatak PD, Britton RS, Bacon BR. *Handbook of Iron Overload Disorders*. Cambridge (UK): Cambridge University Press; 2010.
- Barton JC, Barton JC, Acton RT, So J, Chan S, Adams PC. Increased risk of death from iron overload among 422 treated probands with HFE hemochromatosis and serum levels of ferritin greater than 1000 µg/L at diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:412-6.
- Barshtein G, Manny N, Yedgar S. Circulatory risk in the transfusion of red blood cells with impaired flow properties induced by storage. *Transfus Med Rev* 2011;25:24-35.
- Batey RG, Lai Chung Fong P, Shamir S, Sherlock S. A non-transferrin-bound serum iron in idiopathic hemochromatosis. *Dig Dis Sci* 1980;25:340-6.
- Beamish MR, Walker R, Miller F, Worwood M, Jacobs A, Williams R, et al. Transferrin Iron, Chelatable Iron and Ferritin in Idiopathic Haemochromatosis. *Br J Haematol* 1974;27:219-28.
- Beckett JM, Ball MJ. Effect of hereditary haemochromatosis genotypes and iron overload on other trace elements. *Eur J Nutr* 2012;51: *in press*.
- Bergmann TK, Vinding K, Hey H. Multiple hepatic abscesses due to *Yersinia enterocolitica* infection secondary to primary haemochromatosis. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:891-5.
- Blacklock HA, Dewse M, Bolard C, Hudson P, Barnhill D, Jackson S, et al. Blood donation by healthy individuals with haemochromatosis. *NZ Med J* 2000;113:77-8.
- Blake PA, Merson MH, Weaver RE, Hollis DG, Heublein PC. Disease caused by a marine *Vibrio*. Clinical characteristics and epidemiology. *NEJM* 1979;300:1-5.
- Bolan CD, Conry-Cantilena C, Mason G, Rouault TA, Leitman SF. MCV as a guide to phlebotomy therapy for hemochromatosis. *Transfusion* 2001;41:819-27.
- Boyer F, David C, Lemarié C, Lefort C, Coat C, Poirier-Caruso D, et al. Sepsis à *Yersinia* lors d'une transfusion: de la pratique à la théorie. *Transfus Clin Biol* 2012;19:298.
- Brissot P, Ball S, Rofail D, Cannon H, Jin VW. Hereditary hemochromatosis: patient experiences of the disease and phlebotomy treatment. *Transfusion* 2011;51:1331-8.
- Brissot P, Ropert M, Le Lan C, Loréal O. Non-transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820:403-10.

- Brittenham GM, Klein HG, Kushner JP, Ajioka RS. Preserving the national blood supply. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001;422-32.
- Broedbaek K, Poulsen HE, Weimann A, Kom GD, Schwedhelm E, Nielsen P, et al. Urinary excretion of biomarkers of oxidatively damaged DNA and RNA in hereditary hemochromatosis. *Free Radic Biol Med* 2009;47:1230-3.
- Bryant J, Cooper K, Picot J, Clegg A, Roderick P, Rosenberg W, et al. A systematic review of the clinical validity and clinical utility of DNA testing for hereditary haemochromatosis type 1 in at-risk populations. *J Med Genet* 2008;45:513-8.
- Bullen JJ, Spalding PB, Ward CG, Gutteridge JM. Hemochromatosis, iron and septicemia caused by *Vibrio vulnificus*. *Arch Intern Med* 1991;151:1606-9.
- Bullen JJ, Griffiths E, Edmiston CE. *Iron and Infection: Molecular, Physiological, and Clinical Aspects*. 2<sup>nd</sup> edition. Chichester; New York: John Wiley & Sons; 1999.
- Bullen JJ, Rogers HJ, Spalding PB, Ward CG. Natural resistance, iron and infection: a challenge for clinical medicine. *J Med Microbiol* 2006;55:251-8.
- Byrne SL, Krishnamurthy D, Wessling-Resnick M. Pharmacology of Iron Transport. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012;52: *in press*.
- Cairo G, Recalcati S, Montosi G, Castrusini E, Conte D, Pietrangelo A. Inappropriately high iron regulatory protein activity in monocytes of patients with genetic hemochromatosis. *Blood* 1997;89:2546-53.
- Camaschella C, Hoffbrand AV. Iron Overload. In: Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EG, Green AR, eds. *Postgraduate haematology*. 6<sup>th</sup> edition. Oxford (UK): Wiley-Blackwell; 2010. p. 47-60.
- Carroll GJ, Bredahl WH, Bulsara MK, Olynyk JK. Hereditary hemochromatosis is characterized by a clinically definable arthropathy that correlates with iron load. *Arthritis Rheum* 2011;63:286-94.
- Cauchie P, Vincken W, Peeters O, Charels K. Hemochromatosis and *Yersinia enterocolitica* septicemia. *Dig Dis Sci* 1987;32:1438.
- Cazzola M, Dezza L, Bergamaschi G, Barosi G, Bellotti V, Caldera D, et al. Biologic and clinical significance of red cell ferritin. *Blood* 1983;62:1078-87.
- CBO. Centraal BegeleidingsOrgaan. Richtlijn Bloedtransfusie. Utrecht: CBO; 2011.
- CBS. Canadian Blood Services. New Partnership with the Canadian Hemochromatosis Society. Ottawa: CBS; 2001. [accessed 2011 December 5]. Available from: [http://www.blood.ca/CentreApps/Internet/UW\\_V502\\_MainEngine.nsf/resources/2001/\\$file/2001-05-25-Partnership-with-hemochromatosis-society\\_eng.pdf](http://www.blood.ca/CentreApps/Internet/UW_V502_MainEngine.nsf/resources/2001/$file/2001-05-25-Partnership-with-hemochromatosis-society_eng.pdf)
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Red blood cell transfusions contaminated with *Yersinia enterocolitica* - United States, 1991-1996, and initiation of a national study to detect bacteria-associated transfusion reactions. *MMWR* 1997;46:553-5.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Fatal laboratory-acquired infection with an attenuated *Yersinia pestis* Strain--Chicago, Illinois, 2009. *MMWR* 2011;60:201-5.
- Chitambar CR, Wereley JP. Iron transport in a lymphoid cell line with the hemochromatosis C282Y mutation. *Blood* 2001;97:2734-40.
- CHS. Société canadienne de l'hémochromatose. Iron Filings Printemps 2012. Questions d'assurance. Richmond: CHS; 2012. [accessed 2012 August 10]. Available from: [http://www.toomuchiron.ca/newsletter/2012\\_spring\\_fr.pdf](http://www.toomuchiron.ca/newsletter/2012_spring_fr.pdf)
- CHS. Société canadienne de l'hémochromatose. Iron Filings Printemps 2012. En route pour les Etats-Unis? Richmond: CHS; 2012b. [accessed 2012 August 10]. Available from: [http://www.toomuchiron.ca/newsletter/2012\\_spring\\_fr.pdf](http://www.toomuchiron.ca/newsletter/2012_spring_fr.pdf)
- Christopher GW. *Escherichia coli* bacteremia, meningitis, and hemochromatosis. *Arch Intern Med* 1985;145:1908.
- Church DL, Simmon KE, Sporina J, Lloyd T, Gregson DB. Identification by 16S rRNA gene sequencing of *Negativicoccus succinivorans* recovered from the blood of a patient with hemochromatosis and pancreatitis. *J Clin Microbiol* 2011;49:3082-4.
- Clark P, Britton LJ, Powell LW. The diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. *Clin Biochem Rev* 2010;31:3-8.

- Conry-Cantilena C, Klein HG. Hemochromatosis patients as blood and tissue donors. In: Barton JC, Edwards CQ, eds. Hemochromatosis: Genetics, pathophysiology, diagnosis and treatment. Cambridge (UK): Cambridge University Press; 2000. p. 564-73.
- Conry-Cantilena C. Phlebotomy, blood donation, and hereditary hemochromatosis. *Transfus Med Rev* 2001;15:136-43.
- Corke PJ, McLean AS, Stewart D, Adams S. Overwhelming gram negative septic shock in haemochromatosis. *Anaesth Intensive Care* 1995;23:346-9.
- Courtois F, Danic B. Hémochromatose génétique et don de sang. Synthèse d'un groupe de travail multidisciplinaire (janvier 2001). *Rev Med Interne* 2001;22:1165-7.
- Crosbie J, Varma J, Mansfield J. Yersinia enterocolitica infection in a patient with hemochromatosis masquerading as proximal colon cancer with liver metastases: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2005;48:390-2.
- Cruickshank MK, Ninness J, Curtis A, Barr RM, Flanagan PR, Ghent CN, et al. Usefulness of erythrocyte ferritin analysis in hereditary hemochromatosis. *CMAJ* 1987;136:1259-64.
- CSH. Conseil supérieur de l'Hygiène. Avis relatif à une demande concernant l'hémochromatose. Avis n° 8059. Bruxelles: CSH; 2004.
- CSS. Conseil Supérieur de la Santé. La viro-inactivation du plasma frais congelé. Avis n° 8339. Bruxelles: CSS; 2007.
- CSS. Conseil Supérieur de la Santé. Bonnes pratiques de transfusion à l'usage des hôpitaux. Avis nr. 8381. Bruxelles: CSS; 2010.
- CSS. Conseil Supérieur de la Santé. L'efficacité clinique de la réduction des pathogènes en vue d'une implémentation pour les concentrés plaquettaires. Avis nr. 8700. Bruxelles: CSS; 2011.
- Danic B, Bigey F. Les contre-indications au don de sang. Impact de l'arrêté du 12 janvier 2009. *Transfus Clin Biol* 2009;16:209-13.
- de Almeida SF, de Sousa M. The unfolded protein response in hereditary haemochromatosis. *J Cell Mol Med* 2008;12:421-34.
- De Buck E, Pauwels NS, Dieltjens T, Compennolle V, Vandekerckhove P. Is blood of uncomplicated hemochromatosis patients safe and effective for blood transfusion? A systematic review. *J Hepatol* 2012;57:1126-34.
- de Korte D, Verhoeven AJ. Quality determinants of erythrocyte destined for transfusion. *Cell Mol Biol* 2004;50:187-95.
- Delatycki M, Allen K, Williamson R. Insurance agreement to facilitate genetic testing. *Lancet* 2002;359:1433.
- Del Castillo A, Gordo S, Aldámiz T, De la Calle F, Álvarez-Sala LA. Infectious diseases in diagnosed patients of genetic hemochromatosis. *Am J Hematol* 2009;84:E366.
- Deugnier Y, Battistelli D, Jouanolle H, Guyader D, Gueguen M, Loréal O, et al. Hepatitis B virus infection markers in genetic haemochromatosis. A study of 272 patients. *J Hepatol* 1991;13:286-90.
- Drakesmith H, Chen N, Ledermann H, Sreaton G, Townsend A, Xu XN. HIV-1 Nef down-regulates the hemochromatosis protein HFE, manipulating cellular iron homeostasis. *PNAS* 2005;102:11017-22.
- EASL. European Association For The Study Of The Liver. Clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010;53:3-22.
- Edgren G, Hjalgrim H, Reilly M, Tran TN, Rostgaard K, Shanwell A, et al. Risk of cancer after blood transfusion from donors with subclinical cancer: a retrospective cohort study. *Lancet* 2007;369:1724-30.
- Edgren G, Reilly M, Hjalgrim H, Tran TN, Rostgaard K, Adami J, et al. Donation frequency, iron loss, and risk of cancer among blood donors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:572-9.
- Edwards CQ, Griffen LM, Goldgar D, Drummond C, Skolnick MH, Kushner JP. Prevalence of hemochromatosis among 11,065 presumably healthy blood donors. *N Eng J Med* 1988;318:1355-62.
- Edwards CQ, Griffen LM, Kaplan J, Kushner JP. Twenty-four hour variation of transferrin saturation in treated and untreated haemochromatosis homozygotes. *J Intern Med* 1989;226:373-9.



- EFS. Etablissement Français du Sang. Rapport d'activité 2010. Paris: EFS; 2011. [accessed 2011 December 2]. Available from: <http://www.donusang.net/rewrite/heading/1/758/l-efs.htm?idRubrique=758>
- Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Risk of cancer by transferrin saturation levels and haemochromatosis genotype: population-based study and meta-analysis. *J Intern Med* 2012;271:51-63.
- ElMBERG M, Hultcrantz R, Ekbom A, Brandt L, Olsson S, Olsson R, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology* 2003;125:1733-41.
- EUROSTAT. Eurostat - European Commission Statistics Database. Population on 1 January by age and sex. Brussels: EUROSTAT; 2010. [accessed 2011 October 26]. Available from: [http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/statistics/search\\_database](http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/statistics/search_database)
- Fernández JM, Serrano M, De Arriba JJ, Sánchez MV, Escribano E, Ferreras P. Bacteremic cellulitis caused by non-01, non-0139 *Vibrio cholerae*: report of a case in a patient with hemochromatosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;37:77-80.
- Fix OK, Kowdley KV. Hereditary hemochromatosis. *Minerva Medica* 2007;99:605-17.
- Foulkes EC. Transport of toxic heavy metals across cell membranes. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000;223:234-40.
- Franchini M, Targher G, Capra F, Montagnana M, Lippi G. The effect of iron depletion on chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2008;2:335-40.
- Frank KM, Schneewind O, Shieh WJ. Investigation of a researcher's death due to septicemic plague. *NEJM* 2011;364:2563-4.
- Galan SR, Kann PH, Gress TM, Michl P. Spontan-bakterielle Peritonitis durch *Listeria monocytogenes* nach Genuss von kontaminiertem Käse bei einer Patientin mit Hämochromatose. *Z Gastroenterol* 2011;49:832-5.
- Gannon PO, Medelci S, Le Page C, Beaulieu M, Provencher DM, Mes-Masson AM, et al. Impact of hemochromatosis gene (HFE) mutations on epithelial ovarian cancer risk and prognosis. *Int J Cancer* 2011;128:2326-34.
- Ganz T. Heparin and iron regulation, 10 years later. *Blood* 2011;117:4425-33.
- Gerhard GS, Levin KA, Price Goldstein J, Wojnar MM, Chorney MJ, Belchis DA. *Vibrio vulnificus* septicemia in a patient with the hemochromatosis HFE C28Y mutation. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:1107-9.
- Ghashghaieinia M, Cluitmans JC, Akel A, Dreischer P, Toulany M, Köberle M, et al. The impact of erythrocyte age on eryptosis. *Br J Haematol* 2012;157:606-14.
- Ghoti H, Amer J, Winder A, Rachmilewitz E, Fibach E. Oxidative stress in red blood cells, platelets and polymorphonuclear leukocytes from patients with myelodysplastic syndrome. *Eur J Haematol* 2007;79:463-7.
- Gray SG, Crowe J, Lawless MW. Hemochromatosis: as a conformational disorder. *Int J Biochem Cell Biol* 2009;41:2094-7.
- Greaves DE, Griffiths WJ, Lever AM. Does venesection reduce HIV viral load in patients with hereditary haemochromatosis? *Antivir Ther* 2012;17:in press.
- Grindon AJ. Blood donation by patients with hemochromatosis [Reply]. *JAMA* 1993;270:2929.
- Guggenbuhl P, Brissot P, Loréal O. Haemochromatosis: The bone and the joint. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:649-64.
- Guinet F, Carniel E, Leclercq A. Transfusion-transmitted *Yersinia enterocolitica* sepsis. *Clin Inf Dis* 2011;53:583-91.
- Gurrum MK, Newman W, Kobrinsky N. Prevalence of iron overload in pediatric oncology patients after blood transfusion. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012;10:363-5.
- Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2001;154:193-206.
- HAS. Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005. [accessed 2012 August 7]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_450900/hemochromatose-recommandations](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_450900/hemochromatose-recommandations)

- Henn BC, Kim J, Wessling-Resnick M, Téllez-Rojo MM, Jayawardene I, Ettinger AS, et al. Associations of iron metabolism genes with blood manganese levels: a population-based study with validation data from animal models. *Environ Health* 2011;10:97.
- Hérault B, Assari S, Colombat P, Binet C, Courtois F, Roubinet F. Les structures de soins dans les établissements de transfusion sanguine, pourquoi faire? *Transfus Clin Biol* 2007;14:127-31.
- Hess JR. Scientific problems in the regulation of red blood cell products. *Transfusion* 2012;52:1827-35.
- HHS. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Guidance for industry: variances for blood collection from individuals with hereditary hemochromatosis. Rockville (MD): Center for Biologics Evaluation and Research; 2001. [accessed 2011 October 19]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm080393.pdf>
- Hopkins MR, Ettinger AS, Hernández-Avila M, Schwartz J, Téllez-Rojo MM, Lamadrid-Figueroa H, et al. Variants in iron metabolism genes predict higher blood lead levels in young children. *Environ Health Perspect* 2008;116:1261-6.
- INAMI. Institut national d'assurance maladie-invalidité. Saignée à visée thérapeutique [A. De Swaef, *pers. comm.* 7 octobre 2011]. Bruxelles: INAMI; 2011.
- INS. Institut national de statistique. Population de nationalité belge et étrangère par sexe. Bruxelles: INS; 2010. [accessed 2011 December 19]. Available from: [http://statbel.fgov.be/fr/binaries/3111414\\_fr\\_tcm326-55755.xls](http://statbel.fgov.be/fr/binaries/3111414_fr_tcm326-55755.xls)
- Jackson HA, Carter K, Darke C, Guttridge MG, Ravine D, Hutton RD, et al. HFE mutations, iron deficiency and overload in 10,500 blood donors. *Br J Haematol* 2001;114:474-84.
- Jacolot S, Yang Y, Paitry P, Férec C, Mura C. Iron metabolism in macrophages from HFE hemochromatosis patients. *Mol Genet Metab* 2010;101:258-67.
- Janssen MCH, Swinkels DW. Hereditary haemochromatosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23:171-83.
- Jeffrey G, Adams PC. Blood from patients with hereditary hemochromatosis - a wasted resource? *Transfusion* 1999;39:549-50.
- Johnson EE, Wessling-Resnick M. Iron metabolism and the innate immune response to infection. *Microbes Infect* 2012;14:207-16.
- Jolivet-Gougeon A, Ingels A, Danic B, Aussant-Bertel F, Férec C, Loreal O, et al. No increased seroprevalence of anti-Yersinia antibodies in patients with type 1 (C282Y/C282Y) hemochromatosis. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1388-9.
- Jolivet-Gougeon A, Loreal O, Ingels A, Danic B, Ropert M, Bardou-Jacquet E, et al. Serum transferrin saturation increase is associated with decrease of antibacterial activity of serum in patients with HFE-related genetic hemochromatosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2502-8.
- Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology* 2011;283:65-87.
- Jouanolle H, Boucher E, Ruffault A, Andre P, Gubguen M, Guyader D, et al. Prevalence of hepatitis C virus antibody in homozygous genetic hemochromatosis: a study of 137 patients [poster abstract]. Third International Conference on Haemochromatosis. Düsseldorf, 25-26 July 1991.
- Khan FA, Fisher MA, Khakoo RA. Association of hemochromatosis with infectious diseases: expanding spectrum. *Int J Inf Dis* 2007;11:482-7.
- Klontz KC, Lieb S, Schreiber M, Janowski H, Baldy L, Gunn RA. Syndromes of *Vibrio vulnificus* infections. Clinical and epidemiologic features in Florida cases, 1981-1987. *Ann Intern Med* 1988;109:318-23.
- Knight JA, Searles DA, Blaylock RC. The effect of metal chelators on lipid peroxidation in irradiated erythrocytes. *Ann Clin Lab Sci* 1992;22:417-22.
- Knutson M, Wessling-Resnick M. Iron metabolism in the reticuloendothelial system. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2003;38:61-88.
- Leitman SF, Browning JN, Yau YY, Mason G, Klein HG, Conry-Cantilena C, et al. Hemochromatosis subjects as allogeneic blood donors: a prospective study. *Transfusion* 2003;43:1538-44.

- Le Lan C, Loréal O, Cohen T, Ropert M, Glickstein H, Lainé F, et al. Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. *Blood* 2005;105:4527-31.
- Levstik M, Adams PC. Eligibility and exclusion of hemochromatosis patients as voluntary blood donors. *Can J Gastroenterol* 1998;12:61-3.
- Li H, Ginzburg YZ. Crosstalk between iron metabolism and erythropoiesis. *Adv Hematol* 2010;2010:605435.
- Loréal O, Gosriwatana I, Guyader D, Porter J, Brissot P, Hider RC. Determination of non-transferrin-bound iron in genetic hemochromatosis using a new HPLC-based method. *J Hepatol* 2000;32:727-33.
- Lustbader ED, Hann HWL, Blumberg B. Serum ferritin as a predictor of host response to hepatitis B virus infection. *Science* 1983;22:423-5.
- Luten M, Roerdinkholder-Stoelwinder B, Rombout-Sestrienkova E, de Grip WJ, Bos HJ, Bosman GJ. Red cell concentrates of hemochromatosis patients comply with the storage guidelines for transfusion purposes. *Transfusion* 2008;48:436-41.
- Lynch S, Soslau G. Iron levels found in hemochromatosis patients inhibit  $\gamma$ -thrombin induced platelet aggregation. *Platelets* 2012;23:611-6.
- Macedo MF, Porto G, Costa M, Vieira CP, Rocha B, Cruz E. Low numbers of CD8+ T lymphocytes in hereditary haemochromatosis are explained by a decrease of the most mature CD8+ effector memory T cells. *Clin Exp Immunol* 2010;159:363-71.
- MacPherson J. On volunteer donors and the pursuit of a safe blood supply. *ABC Newsletter* 1998;38:15-8.
- Maertens J, Demuyneck H, Verbeken EK, Zachee P, Verhoef GE, Vandenberghe P, et al. Mucormycosis in allogeneic bone marrow transplant recipients: Report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:307-12.
- Martins R, Silva B, Proença D, Faustino P. Differential HFE gene expression is regulated by alternative splicing in human tissues. *PLoS One* 2011;6:e17542.
- Mast AE, Lee T-H, Schlumpf KS, Wright DJ, Johnson B, Carrick DM, et al. The impact of HFE mutations on haemoglobin and iron status in individuals experiencing repeated iron loss through blood donation. *Br J Haematol* 2012;156:388-401.
- McDonnell SM, Grindon AJ, Preston BL, Barton JC, Edwards CQ, Adams PC. A survey of phlebotomy among persons with hemochromatosis. *Transfusion* 1999;39:651-6.
- Mitchell RM, Lee SY, Simmons Z, Connor JR. HFE polymorphisms affect cellular glutamate regulation. *Neurobiol Aging* 2011;32:1114-23.
- Moalem S, Weinberg ED, Percy ME. Hemochromatosis and the enigma of misplaced iron: implications for infectious disease and survival. *BioMetals* 2004;17:135-9.
- Moura E, Verheul AF, Marx JJ. A functional defect in hereditary haemochromatosis monocytes and monocyte-derived macrophages. *Eur J Clin Invest* 1998;28:164-73.
- Murphy PA. Personal Communication in OMIM<sup>®</sup> Online Mendelian Inheritance in Man. MIM Number: 235200. Baltimore, MD: Johns Hopkins University; 1987. [accessed 2012 June 18]. Available from: <http://omim.org/>
- Nairz M, Weiss G. Molecular and clinical aspects of iron homeostasis: from anemia to hemochromatosis. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:442-62.
- Nairz M, Theurl I, Schroll A, Theurl M, Fritsche G, Lindner E, et al. Absence of functional Hfe protects mice from invasive *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection via induction of lipocalin-2. *Blood* 2009;114:3642-51.
- Nawrot TA, Staessen JA, Roels HA, Munters E, Cuypers A, Richart T, et al. Cadmium exposure in the population: from health risks to strategies of prevention. *BioMetals* 2010;23:769-82.
- Neumaier M, Braun A, Wagener C. Fundamentals of quality assessment of molecular amplification methods in clinical diagnostics. *Clin Chem* 1998;44:12-26.
- Nevitt T. War-Fe-re: iron at the core of fungal virulence and host immunity. *BioMetals* 2011;24:547-58.
- Newman B. Hemochromatosis blood donor programs: marginal for the red blood cell supply but potentially good for patient care. *Transfusion* 2004;44:1535-7; author reply 1537-8.

- Nicholson A. Hereditary Haemochromatosis - Diagnosis & Management from a GP perspective. ICGP Quality in Practice Committee; 2009. [accessed 2012 June 18]. Available from: [http://www.icgp.ie/library\\_catalogue/index.cfm/id/47329/event/catalogue.item.view.html](http://www.icgp.ie/library_catalogue/index.cfm/id/47329/event/catalogue.item.view.html)
- Nielsen P, Fischer R, Engelhardt R, Dresow B, Gabbe EE. Umfassende, nichtinvasive Diagnostik von Eisenstoffwechselstörungen. *Hamb Ärztebl* 1995;49:347-52.
- Norris S, White M, Mankan AK, Lawless MW. Highly sensitivity adhesion molecules detection in hereditary haemochromatosis patients reveals altered expression. *Int J Immunogenet* 2010;37:125-33.
- Nouel O, Voisin PM, Vaucel J, Dartois-Hoguin M, Le Bris M. Association d'une septicémie à *Yersinia enterocolitica*, d'une hémochromatose idiopathique et d'un traitement par déferoxamine: un cas. *Presse Med* 1991;20:1494-6.
- Novembrino C, Porcella A, Conte D, de Vecchi AF, Buccianti G, Lonati S, et al. Erythrocyte ferritin concentration: analytical performance of the immunoenzymatic IMx-Ferritin (Abbott) assay. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:449-53.
- NZBS. New Zealand Blood Service. Haemochromatosis information. 111/02602. Epsom: NZBS; 2006.
- Oettl K, Stauber RE. Physiological and pathological changes in the redox state of human serum albumin critically influence its binding properties. *Br J Pharmacol* 2007;151:580-90.
- Onalaja AO, Claudio L. Genetic susceptibility to lead poisoning. *Environ Health Perspect* 2000;108(Suppl 1):23-8.
- Pankow JS, Boerwinkle E, Adams PC, Guallar E, Leiendecker-Foster C, Rogowski J, et al. HFE C282Y homozygotes have reduced low-density lipoprotein cholesterol: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Transl Res* 2008;152:3-10.
- Paradkar PN, De Domenico I, Durchfort N, et al. Iron depletion limits intracellular bacterial growth in macrophages. *Blood* 2008;112:866-74.
- Park SK, Hu H, Wright RO, Schwartz J, Cheng Y, Sparrow D, et al. Iron metabolism genes, low-level lead exposure, and QT interval. *Environ Health Perspect* 2009;117:80-5.
- Patruta SI, Hörl WH. Iron and infection. *Kidney Int Suppl* 1999;69:S125-30.
- Patruta SI, Edlinger R, Sunder-Plassmann G, Hörl WH. Neutrophil impairment associated with iron therapy in hemodialysis patients with functional iron deficiency. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:655-63.
- Pennings G. Demanding pure motives for donation: the moral acceptability of blood donations by haemochromatosis patients. *J Med Ethics* 2005;31:69-72.
- Pletschette M, Köhl J, Kuipers J, Schmidt RE. Opportunistic *Capnocytophaga canimorsus* infection. *Lancet* 1992;1;339:308.
- Piperno A, Girelli D, Nemeth E, Trombini P, Bozzini C, Poggiali E, et al. Blunted hepcidin response to oral iron challenge in HFE-related hemochromatosis. *Blood* 2007;110:4096-100.
- Poullin P, Lefèvre PA. Intérêt des érythrophères à la phase initiale du traitement des hémochromatoses génétiques de type 1: expérience à propos de 30 cas. *Transfus Clin Biol* 2011;18:553-8.
- Power TE, Adams PC. Hemochromatosis patients as voluntary blood donors. *Can J Gastroenterol* 2004;18:393-6.
- Prá D, Rech Francke SI, Henriques JA, Fenech M. Iron and genome stability: an update. *Mutat Res* 2012;733:92-9.
- Prus E, Fibach E. Uptake of non-transferrin iron by erythroid cells. *Anemia* 2011;2011:945289.
- Ravasi G, Pelucchi S, Trombini P, Mariani R, Tomosugi N, Modignani GL, et al. Hepcidin expression in iron overload diseases is variably modulated by circulating factors. *PLoS One* 2012;7:e36425.
- Richette P, Eymard C, Deberg M, Vidaud D, de Kerguenec C, Valla D, et al. Increase in type II collagen turnover after iron depletion in patients with hereditary haemochromatosis. *Rheumatology* 2010;49:760-6.
- Ritger K, Black S, Weaver K, Jones J, Gerber S, Conover C, et al. Fatal laboratory-acquired infection with an attenuated *Yersinia pestis* Strain--Chicago, Illinois, 2009. *MMWR* 2011;60:201-5.
- Rochette J, Le Gac G, Lassoued K, C. Férec C, Robson KJH. Factors influencing disease phenotype and penetrance in HFE haemochromatosis. *Human Genetics* 2010;128:233-48.

- Rohrlisch PS, Fazilleau N, Ginhoux F, Firat H, Michel F, Cochet M, et al. Direct recognition by alphabeta cytolytic T cells of Hfe, a MHC class Ib molecule without antigen-presenting function. *PNAS* 2005;102:12855-60.
- Røsvik AS, Ulvik RJ, Wentzel-Larsen T, Hervig T. Blood donors with hereditary hemochromatosis. *Transfusion* 2010;50:1787-93.
- Ruccione KS, Mudambi K, Sposto R, Fridey J, Ghazarossian S, Freyer DR. Association of projected transfusional iron burden with treatment intensity in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:697-702.
- Sanchez AM, Schreiber GB, Bethel J, McCurdy PR, Glynn SA, Williams AE, et al. Prevalence, donation practices, and risk assessment of blood donors with hemochromatosis. *JAMA* 2001;286:1475-81.
- SANQUIN. Stichting Sanquin Bloedvoorziening. Primaire hemochromatose en bloedafname. Amsterdam: SANQUIN; 2005 [accessed 2011 October 19]. Available from [http://www.sanquin.nl/Sanquin-nl/sqn\\_donorstart\\_nl.nsf/All/Folders-Voor-Donoren.html?opendocument&highlight=hemochromatose](http://www.sanquin.nl/Sanquin-nl/sqn_donorstart_nl.nsf/All/Folders-Voor-Donoren.html?opendocument&highlight=hemochromatose)
- SANQUIN. Stichting Sanquin Bloedvoorziening. IJzerstapeling en therapeutische bloedafname. Amsterdam: SANQUIN; 2011 [accessed 2012 July 9]. Available from [http://www.sanquin.nl/repository/documenten/nl/product-dienst/272540/Brochure\\_IJzerstapeling.pdf](http://www.sanquin.nl/repository/documenten/nl/product-dienst/272540/Brochure_IJzerstapeling.pdf)
- Sargent T, Lim TH, Jenson RL. Reduced chromium retention in patients with hemochromatosis, a possible basis of hemochromatotic diabetes. *Metabolism* 1979;28:70-9.
- Schaub R, Dauresa J-P, Seifer D, Lapierre C, Michel H. Enquête nationale sur les saignées dans l'hémochromatose génétique (HG). *La Revue de médecine interne* 2012;33(Suppl 1):S79.
- Senba M, Nakamura T, Itakura H. Statistical analysis of relationship between iron accumulation and hepatitis B surface antigen. *Am J Clin Pathol* 1985;84:340-2.
- Siegel EM, Patel N, Lu B, Lee JH, Nyitray AG, Huang X, et al. Circulating biomarkers of iron storage and clearance of incident human papillomavirus infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:859-65.
- Staessen JA, Roels HA, Emelianov D, Kuznetsova T, Thijs L, Vangronsveld J, et al. Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. *Lancet* 1999;353:1140-4.
- STATBEL. Direction générale Statistique et Information économique. Mouvement de la population 1988-2007. Population - Chiffres population 1990-2010. Bruxelles: STATBEL; 2010. [accessed 2012 January 26]. Available from: <http://statbel.fgov.be/fr/statistiques/chiffres/population/mouvement/>
- Stuart BJ & Viera AJ. Polycythemia vera. *Am Fam Physician* 2004;69:2139-44.
- Swinkels DW, Janssen MCH, Bergmans J, Marx JJM. Hereditary hemochromatosis: genetic complexity and new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2006;52:950-68.
- Swinkels DW, Jorna ATM, van Bokhoven MA, Castel A, van Deursen CTBM, Giltay JC, et al. Samenvatting van de richtlijn "Diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose". *Ned Tijdschr Hematol* 2009;6:143-9.
- Symeonidis A, Marangos M. Iron and Microbial Growth. In: *Insight and Control of Infectious Disease in Global Scenario*. Roy PK, ed. InTech; 2012. [accessed 2012 May 29]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/insight-and-control-of-infectious-disease-in-global-scenario/>
- Tan L, Khan MK, Hawk JC 3rd, for the Council on Scientific Affairs, American Medical Association. Use of blood therapeutically drawn from hemochromatosis patients. *Transfusion* 1999;39:1018-26.
- Tate J, Ward G. Interferences in immunoassay. *Clin Biochem Rev* 2004;25:105-20.
- Tefany FJ, Lee S, Shumack S. Oysters, iron overload and *Vibrio vulnificus* septicaemia. *Australas J Dermatol* 1990;31:27-31.
- Thomas LD, Michaëlsson K, Julin B, Wolk A, Åkesson A. Dietary cadmium exposure and fracture incidence among men: A population-based prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2011;26:1601-8.
- Torp-Pedersen T, Nielsen XC, Olsen KE, Barfod TS. [Intracerebral abscess after infection with non-toxicogenic *Vibrio cholerae*.] [Article in Danish] *Ugeskr Laeger* 2012;174:498-9.

- UKBTS. United Kingdom Blood Transfusion Services. Guidelines for the Blood Transfusion Services in the United Kingdom. 7<sup>th</sup> edition. London: TSO; 2005.
- Vahdati-Ben Arieh S, Laham N, Schechter C, Yewdell JW, Coligan JE, Ehrlich R. A single viral protein HCMV US2 affects antigen presentation and intracellular iron homeostasis by degradation of classical HLA class I and HFE molecules. *Blood* 2003;101:2858-64.
- Van Der Weyden MB, Fong H, Salem HH, Batey RG, Dudley FJ. Erythrocyte ferritin content in idiopathic haemochromatosis and alcoholic liver disease with iron overload. *Br Med J* 1983;286:752-4.
- van Dijk BA, Laarakkers CM, Klaver SM, Jacobs EM, van Tits LJ, Janssen MC, et al. Serum hepcidin levels are innately low in HFE-related haemochromatosis but differ between C282Y-homozygotes with elevated and normal ferritin levels. *Br J Haematol* 2008;142:979-85.
- Van Steenberghe W. Hereditaire hemochromatose: snel evoluerende inzichten in een lang gekende ziekte. *Tijdschr Geneeskd* 2008;64:551-60.
- Van Vlierberghe H, Messiaen L, Hautekeete M, Elewaut A, De Paepe A. Erfelijke hemochromatose. Van keltten en ijzeren tijdperk tot genetische diagnose. *Tijdschr Geneeskd* 1999;55:143-7.
- Van Vlierberghe H, Messiaen L, Hautekeete M, De Paepe A, Elewaut A. Prevalence of the Cys282Tyr and His63Asp mutation in Flemish patients with hereditary hemochromatosis. *Acta Gastroenterol Belg* 2000;63:250-3.
- Vento S, Cainelli F, Cesario F. Infections and thalassaemia. *Lancet Infect Dis* 2006;6:226-33.
- Vetter S, Hartmann D, Jakobs R, Riemann JF. Seltene akute Hepatitis bei einer Hämochromatosepatientin: eine Zoonose? *Med Klin* 2010;105:305-9.
- Walkden D, Badami K, McGonigal G. Phlebotomy patterns in haemochromatosis patients and their contribution to the blood supply. *N Z Med J* 2012;125:29-34.
- Walker EM, Walker SM. Effects of iron overload on the immune system. *Ann Clin Lab Sci* 2000;30:354-65.
- Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J* 2011;434:365-81.
- Weinberg ED. Iron loading and disease surveillance. *Emerg Inf Dis* 1999;5:346-52.
- Weinberg ED. The hazards of iron loading. *Metallomics* 2010;2:732-40.
- Whitlock EP, Garlitz BA, Harris EL, Beil TL, Smith PR. Screening for hereditary hemochromatosis: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2006;145:209-23.
- Wright RO, Silverman EK, Schwartz J, Tsaih SW, Senter J, Sparrow D, et al. Association between hemochromatosis genotype and lead exposure among elderly men: the normative aging study. *Environ Health Perspect* 2004;112:746-50.
- Yang H, Lee J, Seed CR, Keller AJ. Can blood transfusion transmit cancer? A literature review. *Transfus Med Rev* 2010;24:235-43.
- Zacharski LR, Chow BK, Howes PS, Shamayeva G, Baron JA, Dalman RL, et al. Decreased cancer risk after iron reduction in patients with peripheral arterial disease: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:996-1002.
- Zhou XD, De Tolla L, Custer RP, Lonton WT. Iron, ferritin, hepatitis B surface and core antigens in the livers of Chinese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1987;59:1430-7.

## 5. ANNEXES

### **ANNEXE 1. Différentes modalités de prélèvement et utilisation du sang provenant de patients hémochromatosiques dans d'autres pays.**

Le sang de personnes à HH exemptes de symptômes est considéré comme intrinsèquement sûr pour la transfusion. Dans les pays permettant l'utilisation du sang des patient hémochromatosiques, la même politique de prise en charge est souvent de mise pour les saignées-dons que le sang soit employé ou non.

#### **Canada** (Levstik & Adams, 1998; Adams & Barton, 2010)

- les patients à HH en phase d'induction ne sont pas acceptés comme donneurs de sang;
- le sang de patients en phase d'entretien « sains » qui satisfait aux exigences habituelles de sécurité peut être utilisé pour la transfusion;
- maintien des règles légales relatives à l'intervalle entre dons (minimum 56 jours) pour les patients hémochromatosiques, c.-à-d. un maximum de 6 dons par an;
- pas de saignée purement thérapeutique par les *Canadian Blood Services*.

#### **Etats-Unis** (Brittenham et al., 2001; HHS, 2001)

- règles initiales:
  - o les composants sanguins provenant de patients hémochromatosiques doivent être marqués comme tels;
  - o en cas de dons à moins de 8 semaines d'intervalle, un examen médical est exigé le jour du don.

On a constaté que ces deux règles constituaient une entrave à l'utilisation du sang de personnes à HH pour une transfusion allogénique bien que le sang soit lui-même considéré comme sûr.

- les établissements de transfusion peuvent obtenir une dérogation (« *variance* ») aux règles précitées s'il est satisfait aux conditions suivantes:
  - o le sang des patients hémochromatosiques doit convenir selon les critères habituels du sang destiné à une transfusion allogénique;
  - o les banques de sang qui acceptent le sang de patients hémochromatosiques pour la transfusion doivent réaliser gratuitement les saignées chez tous les patients hémochromatosiques qui se présentent même s'ils ne conviennent pas pour un don allogénique;
  - o sur prescription initiale de saignées thérapeutiques par le médecin traitant, du sang peut être prélevé plus fréquemment que toutes les 8 semaines.
- les *Standards for Blood Banks and Transfusion Services* de l'AABB autorisent l'utilisation de sang provenant de saignées thérapeutiques à des fins de transfusions allogéniques (AABB, 2002);
- les établissements de transfusion décident eux-mêmes s'ils font usage de cette possibilité. Beaucoup de banques de sang des États-Unis ont décliné d'obtenir les dérogations et préfèrent obtenir des unités de sang uniquement à partir de donateurs volontaires (Adams & Barton, 2010);
- la plupart des patients traités dans les établissements de transfusion doivent subir une mesure de la ferritine sérique et d'autres évaluations dans les cabinets de leurs médecins (Adams & Barton, 2010).

### **Pays-Bas** (SANQUIN, 2005; SANQUIN, 2011)

- Sanquin accepte les patients à HH pour des saignées thérapeutiques sur prescription;
- le sang prélevé *n'est pas* utilisé pour la transfusion mais bien à des fins scientifiques;
- la saignée ne peut être réalisée dans la banque de sang si des raisons médicales comme par exemple une maladie infectieuse ou des problèmes cardiaques existent.

### **Royaume-Uni** (UKBTS, 2005)

- les patients à HH en phase d'induction ne sont pas acceptés comme donneurs de sang mais ceux ayant besoin de saignées régulières pour le maintien de leur santé peuvent l'être;
- avant que ces patients soient acceptés, le médecin-préleveur doit veiller à ce que les critères suivants sont respectés:
  - o le principe du don altruiste doit être garanti;
  - o il doit être satisfait aux critères de sélection habituels pour le don de sang, à l'exception de la fréquence; s'il est cliniquement approprié pour les personnes à donner plus fréquemment que l'intervalle de don minimum, une autorisation spécifique doit être obtenue auprès du directeur médical désigné;
  - o soins continus d'un médecin qui, en cas d'incapacité au don, peut réaliser une saignée thérapeutique.

### **Nouvelle-Zélande** (NZBS, 2006)

- NZBS accepte les patients à HH comme donneurs tant durant la déplétion intensive que durant le traitement d'entretien pour autant qu'ils soient initialement admis comme donneurs et qu'ils aient un bilan hépatique normal;
- seuls les patients à HH en traitement d'entretien peuvent donner du sang lors de collectes mobiles;
- l'acceptation comme donneur s'effectue après un examen médical initial et un renvoi au médecin traitant; celui-ci reste responsable du suivi du traitement;
- en cas d'incapacité temporaire en raison d'un risque pour le receveur: poursuite des prélèvements de sang par NZBS;
- en cas d'incapacité permanente: saignées ultérieures par les services de santé.

### **Irlande** (Nicholson, 2009)

- depuis juin 2007, le service de transfusion sanguine organise un dispensaire spécialisé un jour par semaine à Dublin pour les patients atteints HH qui répondent également aux critères pour le don de sang; des cliniques similaires ont depuis été instaurées dans quatre autres centres;
- les patients doivent être référés par un médecin;
- le taux de ferritine est mesuré et la saignée est entreprise; le dossier médical doit être gardé par le dispensaire pour garantir le suivi de l'hémochromatose par l'hôpital ou le médecin prescripteur; ensuite, le sang prélevé peut être proposé pour des transfusions;
- si les patients doivent être exclus temporairement du don, ils peuvent continuer à avoir une saignée effectuée, mais le sang ne peut pas être utilisé pour une transfusion, jusqu'à ce que la période de report soit terminée; cette prestation a dû être suspendue momentanément.



**France** (Danic & Bigey, 2009)

- l'hémochromatose héréditaire sans expression phénotypique n'était déjà plus considérée comme une contre-indication au don de sang (Courtois & Danic, 2001);
- les saignées thérapeutiques ont lieu dans un Centre de soins (CDS) en collaboration avec une équipe médicale qui assure le suivi de la pathologie (Hérault et al., 2007);
- depuis avril 2009, l'hémochromatose héréditaire n'est plus considérée comme une contre-indication au don de sang;
- les dons de sang-saignées doivent avoir lieu dans un établissement de transfusion sanguine disposant d'un CDS (donc jamais lors d'une collecte de sang mobile) et en collaboration avec l'équipe médicale qui assure le suivi;
- le médecin du CDS obtient le consentement éclairé du patient concernant l'utilisation de sa saignée comme don de sang et il en informe le médecin de prélèvement qui préalablement au « don-saignée » procède à l'entretien médical pour le dépistage de contre-indications pour le donneur et le receveur;
- rôle clé du médecin du CDS qui assure le suivi de l'hémochromatose: pas de don de sang autorisé pour les patients présentant des complications de surcharge en fer; en cas d'une contre-indication médicale évidente en relation ou non avec l'hémochromatose, le « don-saignée » n'est pas proposé au patient;
- le médecin du CDS peut, lorsqu'il exerce les deux activités de prélèvements et de soins, assumer à la fois le suivi médical de la pathologie et l'évaluation de l'aptitude au don de sang;
- les critères d'exclusion habituels restent d'application, à l'exception de l'intervalle entre deux dons et le nombre de dons par an;
- lors d'une inaptitude temporaire ou définitive au don de sang, le patient revient dans le circuit thérapeutique et les saignées peuvent être réalisées au CDS si elles ne font pas l'objet direct de la contre-indication.

## **ANNEXE 2. Quelle est la signification de l'acceptation des patients à HH comme donneurs de sang pour les réserves de sang?**

Les chiffres provenant de la littérature concernant le nombre de dons de sang supplémentaires destinés à la transfusion susceptibles d'être obtenus par l'acceptation comme donneurs des patients hémochromatosiques divergent fortement.

L'effet sur les réserves de sang dépend de trois facteurs: la prévalence de la maladie au sein de la population, le nombre de saignées chez les patients à HH et le pourcentage qui entre en ligne de compte pour la transfusion sur base de la sélection des donneurs et de l'adéquation des produits.

### **1. Sélection des donneurs, adéquation des produits et estimation pour les réserves de sang**

Dans une étude rétrospective américaine, 67,3 % des 211 cas index<sup>10</sup> hémochromatosiques ont été considérés lors du diagnostic comme aptes à donner du sang (Barton et al., 1999). L'adéquation était nettement plus basse que chez les donneurs volontaires (93,5 %). Cette différence est en partie due à l'affection elle-même et à la bonne volonté pour donner du sang, en partie également aux risques d'infections virales transmissibles par transfusion.

La valeur finale des produits prélevés chez des patients à HH est en moyenne de 66,3 % inférieure à celle des produits prélevés chez des donneurs volontaires (93,6 %) mais elle est relativement plus élevée durant le traitement d'entretien (87,6 %) que durant la phase de déplétion (64,6 %). En raison de la fréquence de prélèvement plus élevée, le nombre de dons de sang utilisables obtenus durant la phase de déplétion est, en chiffres absolus, beaucoup plus important que le rendement durant un an de traitement d'entretien (1.029 vs. 106). Le nombre de dons utilisables obtenus durant le traitement d'entretien ne représente qu'environ un dixième du nombre total de dons utilisables des patients à HH. Une teneur insuffisante en hémoglobine et hématoците chez le donneur et des valeurs de l'ALT augmentées constituaient les principales raisons de refus des produits.

La mauvaise concordance au niveau de la composition et les différentes méthodes de sélection appliquées aux cas index hémochromatosiques et à la population de donneurs en général rendent compliquée une comparaison correcte.

En combinant les pourcentages d'acceptabilité des donneurs et des produits, la proportion de composants sanguins utilisables en cas de saignées chez les patients à HH en traitement d'entretien s'élève à 59 %. En se basant sur ce pourcentage et sur une prévalence de l'homozygotie de 0,4 à 0,5 % chez les Américains d'origine caucasienne, l'AABB a estimé le nombre potentiel de dons supplémentaires pour les USA entre 300.000 et 3 millions (AABB, 2002). Le manque important de précision de l'estimation est dû à l'incertitude concernant la prévalence de la maladie et le nombre de dons de sang par an pendant le traitement d'entretien.

Dans une analyse alternative basée sur le nombre de patients à HH asymptomatiques mais tenant compte également des dons durant la phase de déplétion, Conry-Cantilena & Klein (2000) ont calculé un gain de 53.000 unités de sang soit 0,4 % de la production annuelle totale à partir des dons bénévoles. Cela correspond à un accroissement de 0,18 à 0,80 % de la réserve de sang constatée par Newman (2004) lors d'une étude auprès de 16 centres de transfusion aux USA après application de la FDA-*'variance'* (HHS, 2001) qui autorise la prise de sang pour transfusion allogénique chez des patients à HH.

---

<sup>10</sup> Cas index: premier membre d'une famille qui – sur base de la surcharge en fer – est diagnostiqué comme étant atteint d'hémochromatose.

En Amérique du Nord encore, Leitman et al. (2003) ont réalisé une étude prospective au cours de laquelle 130 patients à HH ont reçu libre accès aux saignées dans un centre universitaire de transfusion sanguine, tant pour la déplétion que pour le traitement d'entretien. 76 % des donneurs semblaient convenir pour un don de sang allogénique. Lors de l'évaluation après 27 mois, les patients à HH ont fourni 14 % de la réserve en concentrés érythrocytaires du centre d'études. Il faut souligner également la fidélité des patients à HH en tant que donneurs. Une telle contribution importante des donneurs à HH n'est possible que dans le contexte d'un service de transfusion dans un hôpital. Elle exige un dépistage étendu et un recrutement actif — des patients à HH et des membres de leur famille —, une communication soignée et un suivi rigoureux et entraîne des frais administratifs et des tests en laboratoire supplémentaires (Newman, 2004). Sans une bonne conscientisation des établissements de transfusion et des patients à HH, le gain en dons de sang en cas d'acceptation de ces derniers comme donneurs restera très limité comme il ressort de l'expérience canadienne (Levstik & Adams, 1998; Tan et al., 1999).

Nous devons enfin tenir compte du fait que de nombreuses personnes hémochromatosiques font en tout cas partie de la population de donneurs, même dans les pays où le diagnostic de l'hémochromatose constitue un critère d'exclusion. Ces donneurs ne constitueront pas un véritable gain en dons de sang en cas d'assouplissement de la législation en matière d'hémochromatose et de don de sang (AABB, 2002). De deux études américaines, il ressort que respectivement 23,2 % et 37 % des patients hémochromatosiques nouvellement diagnostiqués ont été donneurs de sang volontaires (Barton et al., 1999; McDonnell et al., 1999) et Sanchez et al. (2001) estiment la prévalence de donneurs à HH non identifiés dans 8 centres de transfusion américains — d'où la plupart des patients hémochromatosiques les plus connus sont exclus comme donneurs — à 0,8 %.

Un dépistage génétique de la population permettrait d'identifier davantage de personnes à HH, mais, compte tenu de la pénétrance clinique limitée de l'anomalie, celui-ci n'est pas recommandé (Newman, 2004; Whitlock et al., 2006; Bryant et al., 2008; Swinkels et al., 2009; Camaschella & Hoffbrand, 2010; EASL, 2010; Bacon et al., 2011).

En ce qui concerne d'autres pays que les USA, seuls quelques articles ou rapports sont disponibles concernant l'adéquation des donneurs et des dons HH. D'une étude prospective en Nouvelle-Zélande (Blacklock et al., 2000), il ressort que 56 % des 53 patients hémochromatosiques — tant en phase de déplétion qu'en traitement d'entretien — sont aptes pour un don de sang allogène si l'on applique les critères locaux de sélection des donneurs. Ils étaient bons pour une moyenne de 13 dons par an, mais l'utilité finale du produit de ces dons n'est pas mentionnée. L'Etablissement Français du Sang (EFS) réalise environ 70.000 saignées thérapeutiques par an. Ces saignées sont prises en compte comme don de sang destiné à la transfusion si les patients se trouvent dans de bonnes conditions de santé générale et qu'aucune contre-indication ne leur est applicable pour le don de sang. 20 à 30 % des saignées thérapeutiques pourraient donc, selon l'EFS, être utilisés à des fins de transfusion (EFS, 2011).

## **2. Estimations pour l'approvisionnement de sang en Belgique**

Une estimation du nombre potentiel de dons de sang par des patients hémochromatosiques peut être réalisée sur base de la prévalence de l'homozygotie C282Y et de la pénétrance clinique de l'hémochromatose héréditaire (cf. Tableau 2).

Etant donné que la pénétrance clinique de la surcharge en fer est tellement faible chez les femmes (voir rubrique 3.2.1), et que la surcharge en fer s'installe en moyenne 10 ans plus tard que chez les hommes, la contribution des femmes et des hommes doit être estimée séparément.

Il faut également tenir compte des limites d'âge. En général, la surcharge en fer est constatée chez les hommes à partir de l'âge de 50 ans. Les dons de sang sont autorisés en Belgique jusqu'à 70 ans maximum. Enfin, nous considérons dans cette estimation que seuls les patients à HH en traitement d'entretien sont admis comme donneurs.

**Tableau 2.** Estimation du nombre de patients hémochromatosiques entrant en ligne de compte pour un don de sang.

Sexe	Nombre d'habitants			
	En âge d'exprimer une HH*	En âge d'exprimer une HH* jusqu'à 70 ans révolus	Avec surcharge en fer symptomatique liée à HFE <sup>Δ</sup>	Avec surcharge en fer symptomatique jusqu'à 70 ans révolus
<b>Hommes</b>	1.822.925	1.305.812 <b>(71,6 %)</b>	1.487	<b>1.065</b>
<b>Femmes</b>	1.396.747	614.966 <b>(44,0 %)</b>	55	<b>24</b>

\* à partir de 50 ans chez les hommes, à partir de 60 ans chez les femmes.

<sup>Δ</sup> cf. Tableau 1.

Compte tenu de la répartition par tranche d'âge dans la population belge (EUROSTAT, 2010), nous pouvons affirmer que parmi la population totale des hommes et des femmes présentant un risque potentiel de surcharge en fer (respectivement plus de 50 ans pour les hommes et plus de 60 pour les femmes) 71,6 % des hommes entrent en ligne de compte pour le don de sang par rapport à 44,0 % des femmes. Toutefois, si nous considérons uniquement les cas cliniquement observables de surcharge en fer symptomatique, cela correspondrait en pratique à 1.065 donneurs de sang potentiels masculins, alors que chez les femmes, ce chiffre plafonnerait à seulement 24 personnes.

Le nombre de ces donneurs de sang potentiels en phase d'induction de la déplétion n'est pas exactement connu mais peut être estimé à 10 % étant donné que cette phase de traitement intensif dure en moyenne 24 mois durant la tranche d'âge permettant le don de sang par les patients à HH (voir plus haut). Environ 90 % des 1.089 donneurs potentiels se trouvent donc dans la phase d'entretien de la déplétion en fer et entrent effectivement en ligne de compte comme donneurs de sang.

En prenant pour point de départ une fréquence de 3 dons de sang par an, dont 59 % conviennent à la transfusion (voir ANNEXE 2, 1.), et en supposant que tous les patients HH se présentent comme donneur de sang, la contribution de ces 926 donneurs de sang à HH en traitement d'entretien<sup>11</sup> s'élèverait à 1.735 concentrés érythrocytaires utilisables par an, ce qui correspond à environ 0,33 % des livraisons annuelles de concentrés érythrocytaires (519.530 unités, cf. AFMPS, 2011).

<sup>11</sup> Selon le raisonnement présent, ainsi que 2 saignées par an (Walkden et al., 2012), quelque 20 concentrés utilisables par an pourraient être prélevés chez les hétérozygotes composites (voir Tableau 1).

La valeur de ce calcul dépend de l'exactitude du nombre de dons de sang par an pris en considération, du rapport entre les saignées pendant la phase de déplétion par rapport au traitement d'entretien et de l'âge moyen lors du diagnostic.

Le nombre connu de saignées à visée thérapeutique effectuées en Belgique permet d'estimer plus directement le nombre de dons de sang potentiels provenant de donneurs à HH. En 2009, 39.088 saignées à visée thérapeutique ont eu lieu (INAMI, 2009). Si, parmi celles-ci, 1 sur 11 était appliquée dans le cadre d'un traitement d'entretien de l'hémochromatose (Barton et al., 1999), cela engendrerait 3.553 dons supplémentaires par an soit une augmentation de 0,65 % (549.266 dons de sang, cf. AFMPS, 2011).

Cette estimation ne tient pas compte du fait que les saignées à visée thérapeutique sont également prescrites pour toute une série de patients souffrant de maladies autres que l'hémochromatose liée à *HFE* (Stuart & Viera, 2004; Barton et al., 2010). Il s'agit notamment de patients atteints de la maladie de Vaquez, de l'hémochromatose non liée à *HFE* et de l'hémochromatose par mutation du gène de la ferroportine, de surcharge en fer secondaire, de porphyrie cutanée tardive, d'hépatite C chronique<sup>12</sup>, etc.

Le gain final en composants sanguins utilisables est en outre moins élevé du fait que les personnes à HH abandonnent plus fréquemment le don de sang, en particulier suite à des affections hépatiques et des problèmes endocriniens (par exemple diabète) qu'une déplétion ne permet pas d'améliorer (Clarke et al., 2010).

L'acceptation des patients hémochromatosiques, durant la phase d'entretien du traitement, comme donneurs de sang, se traduit par un apport assez limité en dons utilisables, à savoir environ 0,4 % des réserves annuelles de sang en Belgique sous réserve que tous les patients se présentent comme donneur de sang pour chaque saignée.

### **3. Pénuries de l'approvisionnement de sang en Belgique**

Puisqu'après chaque saignée la baisse en fer qui s'en suit va renforcer l'état sous-jacent faible en hepcidine et perpétuer l'absorption excessive de fer par l'intestin (v. rubrique 3.2.4.), il est important de comprendre que chaque patient hémochromatosique est tenu de respecter l'intervalle entre les saignées (Barton & Bottomley, 2000; Bolan et al., 2001) et ne devra donc pas se présenter à d'autres moments, y compris lors d'appels au don de sang en période de pénurie transitoire.

Depuis septembre 2009, l'approvisionnement en sang disponible dans les établissements et centres de transfusion pour livraison aux hôpitaux est recensé chaque semaine. Un aperçu est procuré aux établissements et centres de transfusion et, depuis une bonne année, ces réserves sont également rendues publiques sur le site de l'AFMPS. Depuis lors, l'approvisionnement total en composants sanguins n'a jamais été en dessous du seuil critique (correspondant à un approvisionnement d'une demi-semaine). L'approvisionnement de sang en Belgique ne connaît de ce fait pas de pénurie structurelle.

Suite aux recherches d'Adams et al. (1993) et d'Allen et al. (2010), une gestion moins agressive des nombreux cas d'hémochromatose modérée est à l'horizon. Cette gestion vise la normalisation des indices de fer et non pas une réelle déplétion en fer.

---

<sup>12</sup> Les porteurs de mutations H63D du gène *HFE* n'ont généralement qu'une surcharge en fer modeste (Allen et al., 2008) mais quelques auteurs ont rapporté une association clinique élevée de l'hépatite C avec cette mutation (Adams et al., 2006; Del Castillo et al., 2009; Adams et al., 2012). Chez ces patients les éventuelles saignées à visée thérapeutique ne sont pas prescrites pour une hémochromatose liée à *HFE*.

Certains experts recommandent désormais la normalisation de la ferritine sérique à < 300 µg/L pour les hommes et les femmes ménopausées, et < 200 µg/L pour les femmes non ménopausées (Janssen & Swinkels, 2009; Allen, 2010). Un suivi pour surveiller et prévenir la progression de la ferritine à un taux élevé, c.-à-d. > 1.000 µg/L, doit être initié tous les 3 – 5 ans, ce qui réduit considérablement le nombre de saignées.

A noter également qu'environ 15 % des cas index ayant des taux sériques de ferritine supérieurs à 1.000 µg/L au moment du diagnostic décèdent prématurément de leur surcharge en fer malgré leur traitement (Barton et al., 2012).

Une enquête nationale sur les saignées dans l'hémochromatose génétique en France (Schaub et al., 2012) fait apparaître que 39 % des malades souhaitent réaliser leurs saignées en consultation hospitalière afin de voir le médecin et 28 % à domicile par une infirmière.

Finalement, il est tout à fait possible qu'un médicament sûr et efficace puisse se révéler avoir une activité suffisante conduisant à un abandon de la saignée (Andrews, 2008; Byrne et al., 2012).

## 6. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé à **titre personnel** au groupe de travail. Les noms des membres et experts du CSS sont annotés d'un astérisque \*.

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis:

BENOIT Yves	hématologie oncologie pédiatrique	UGent
BRUSSELMANS Koen	sang et dérivés sanguins; biologie moléculaire et cellulaire	ISP
COENE José	transfusion	Dienst voor het Bloed, Rode Kruis – Vlaanderen
DENEYS Véronique*	immuno-hématologie; transfusion	Service du Sang, Croix Rouge de Belgique; UCL
DE PAEP Rudi*	soins intensifs	UZA
GERARD Christiane	immuno-hématologie; transfusion	CHU Sart-Tilman; ULg
LATINNE Dominique*	biologie hématologique	UCL
LAMBERMONT Micheline*	transfusion	ULB; Service du Sang, Croix Rouge de Belgique
LOIX Sébastien	anesthésiologie; soins intensifs	Hôpital Jolimont La Louvière
MUYLLE Ludo*	sang, tissus et cellules	UA; UZA; AFMPS
SELLESLAG Dominik	médecine interne; hématologie	AZBrugge
SZABO Bertrand	transfusion	Clinique Reine Astrid Malmédy
THOMAS Isabelle*	virologie	ISP
VAN DER LINDEN Philippe	anesthésiologie	CHU Brugman
ZACHEE Pierre	hématologie	ZNA

Le groupe de travail a été présidé par Mme Véronique DENEYS et le secrétariat scientifique a été assuré par Roland HÜBNER.

## Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un service fédéral relevant du SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la santé publique et de l'environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS ne prend pas de décisions en matière de politique à mener, il ne les exécute pas mais il tente d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques), parmi lesquels 200 sont nommés à titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et un comité référent) et la validation finale des avis par le Collège (ultime organe décisionnel). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Les avis des groupes de travail sont présentés au Collège. Après validation, ils sont transmis au requérant et au ministre de la santé publique et sont rendus publics sur le site internet ([www.css-hgr.be](http://www.css-hgr.be)), sauf en ce qui concerne les avis confidentiels. Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles parmi les professionnels du secteur des soins de santé.

Le CSS est également un partenaire actif dans le cadre de la construction du réseau EuSANH (*European Science Advisory Network for Health*), dont le but est d'élaborer des avis au niveau européen.

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : [info.hgr-css@health.belgium.be](mailto:info.hgr-css@health.belgium.be) .